



UNIVERSITA' DI PISA

Dipartimenti di Medicina Clinica e Sperimentale,
Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica,
Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

**STIMOLAZIONE CARDIACA SENZA FILI:
ESPERIENZA CLINICA A LUNGO TERMINE**

RELATORE

Chiar.ma Dott.ssa Maria Grazia Bongiorno

CANDIDATO

Sara Rogani

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

Sommario

1. INTRODUZIONE	1
1.1 Cenni storici e stato dell'arte in elettrostimolazione	1
1.2 Indicazioni all'impianto di pacemaker definitivo	9
1.3 Complicanze dell'elettrostimolazione	22
1.4 Nuovi dispositivi di stimolazione senza fili.....	34
Il pacemaker WiCS	34
Il pacemaker Nanostim.....	38
Il pacemaker Micra.....	43
2. SCOPO DELLO STUDIO	52
3. MATERIALI E METODI	53
3.1 Popolazione di studio	53
3.2 Tecniche d'impianto del pacemaker leadless Micra.....	54
3.3 Metodologia della raccolta dati e del follow-up	64
3.4 Analisi statistica	65
4. RISULTATI	66
4.1 Risultati all'impianto e nel post-operatorio	68
4.2 Risultati al follow up.....	69
5. DISCUSSIONE	71
5.1 Prospettive future	81
6. CONCLUSIONI.....	82
7. GRAFICI E TABELLE	83
8. BIBLIOGRAFIA	91

1. INTRODUZIONE

1.1 Cenni storici e stato dell'arte in elettrostimolazione

La storia della stimolazione cardiaca è caratterizzata da un vasto numero di eventi e di date, la cui selezione è inevitabile.

Essa affonda le sue radici nel XVIII secolo, epoca in cui Luigi Galvani (1737-1798) conduceva i propri studi sulla cosiddetta “elettricità animale”. Durante alcuni esperimenti sulle rane egli osservò come la stimolazione elettrica di un nervo provocasse la contrazione dei muscoli ad esso collegati. Galvani ipotizzò che i tessuti animali fossero dotati di una forma di elettricità intrinseca, coinvolta in processi fisiologici fondamentali come la conduzione nervosa e la contrazione della muscolatura e del cuore.¹

Il suo lavoro portò alla fondazione di una nuova scienza: l'elettrofisiologia.

Le notizie riguardanti i dettagli degli esperimenti furono fornite da Galvani stesso, che nel 1792 pubblicò il *De viribus electricitatis in motu muscolari*, un opuscolo in cui erano illustrati tutti i processi che portarono alla scoperta dell'elettricità animale.²

Tuttavia, fu soltanto verso la fine del XIX secolo, mettendo insieme le diverse conoscenze esistenti in materia, che si arrivò a pensare alla stimolazione elettrica come presidio terapeutico per il trattamento delle aritmie.

Nel 1889 John Alexander MacWilliam, pioniere dell'elettrofisiologia cardiaca, dopo anni di studi sulla fibrillazione ventricolare pubblicò i risultati dei suoi esperimenti, concludendo che l'applicazione di impulsi elettrici riusciva a risolvere dei casi in cui il cuore batteva irregolarmente.

I primi pacemakers esterni

Intorno agli anni '20 e '30 del XX secolo la teoria della stimolazione è stata per la prima volta tradotta in terapia efficace.

Lavorando indipendentemente l'uno dall'altro, l'anestesista Mark C. Lidwill in Australia e il cardiologo Albert Hyman negli Stati Uniti svilupparono il primo pacemaker esterno per l'applicazione clinica.

Lidwill descrisse il suo dispositivo portatile a corrente alternata in una conferenza medica a Sidney, nel 1929. Raccontò di aver usato la stimolazione elettrica intermittente per salvare la vita di un bambino nato in arresto cardiaco; il bambino recuperò completamente, diventando quindi “il primo essere umano stimolato con successo”.

Nel 1932 Albert Hyman, a New York City, presentò il primo dispositivo specificatamente disegnato per stimolare il cuore, chiamandolo “pacemaker artificiale”.

A differenza del dispositivo di Lidwill, che era collegato a una presa a muro, il pacemaker di Hyman, dal peso di 7.3 kg, era guidato da un motore a molla con manovella che doveva essere girata ogni 6 minuti ed erogava impulsi elettrici attraverso un elettrodo ad ago, inserito tra due coste fino ad arrivare in prossimità dell’atrio destro (**figura 1.1.1**).

Ciò nonostante, il lavoro pionieristico di Hyman non fu ben accolto dalla comunità scientifica per la complessità del dispositivo e per il rischio di interferenze con l’ambiente esterno. ³

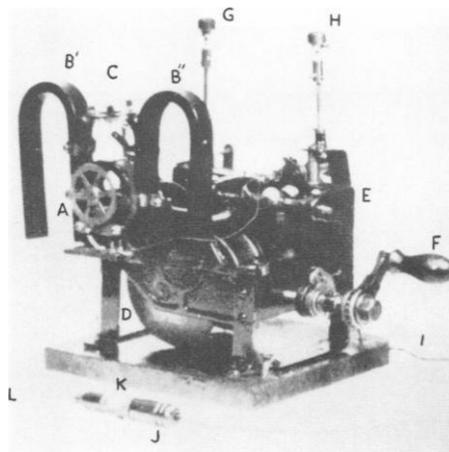


Figura 1.1.1. Immagine del pacemaker progettato da Hyman , da una fotografia del 1932 .
Glen D. Nelson, MD, A Brief History of Cardiac Pacing.

Nel 1949, l’ingegnere canadese John Hopps dimostrò che una scarica elettrica nel nodo seno-atriale provocava la contrazione del muscolo cardiaco.

Nel 1950 realizzò quello che è considerato il primo pacemaker elettronico esterno, in cui gli impulsi elettrici erano trasmessi agli atri tramite un catetere bipolare, usando un approccio transvenoso.

I dottori Wilfred Bigelow e John Callaghan, insieme all’ingegnere John Hopps, sfruttarono questo pacemaker per prevenire l’arresto cardiaco nell’ipotermia indotta durante gli

interventi chirurgici. Il team iniziò a studiare circuiti, cateteri, soglie e molti altri aspetti della stimolazione cardiaca, portando la tecnologia ad un livello superiore.⁴

Nel 1951, a Boston, il cardiologo Paul M. Zoll inventò il primo pacemaker esterno, a stimolazione fissa, per il trattamento del blocco cardiaco. Il sistema di stimolazione era completamente esterno, gli elettrodi erano fissati con una cinghia sul torace del paziente a livello del cuore.⁵ Lo strumento era pesante e ingombrante, adatto solo per casi di emergenza, per via dell'irritazione della pelle e del dolore causati dagli impulsi elettrici.

Questo tipo di stimolazione è stata utilizzata fino ai primi anni '70 per il trattamento dell'arresto cardiaco in emergenza e fu reintrodotta negli anni '80, in quanto era una metodica veloce che in breve tempo poteva essere applicata per salvare la vita dei pazienti, mentre il catetere per la stimolazione transvenosa richiedeva un procedimento più lungo.

Nei primi anni '50 Zoll e il suo team crearono un dispositivo di monitoraggio per la registrazione dell'attività elettrica del cuore e l'identificazione precoce dell'arresto cardiaco; il dispositivo registrava ogni battito cardiaco con un segnale udibile ed in caso di arresto cardiaco faceva scattare un segnale di allarme. Utilizzando questo metodo fu dunque possibile ottimizzare l'uso della stimolazione elettrica in emergenza.

A metà degli anni '50, gli ideatori dei pacemaker stavano cominciando a raccogliere i frutti di una migliore tecnologia dei materiali ed ampliavano le loro conoscenze sulla patologia cardiaca. I ricercatori stavano imparando di più sulle aritmie e diventavano sempre più esperti in procedure invasive sul cuore. L'opinione pubblica, entusiasmata dai racconti di chirurgia eroica durante la seconda guerra mondiale e incuriosita dalle nuove tecnologie che promettevano di allungare e migliorare la qualità di vita, approvava le novità nel campo della stimolazione cardiaca.

Tuttavia, i pacemaker esterni degli anni '50 causavano molti gravi inconvenienti. Erano scomodi e traumatici per i pazienti, spesso bruciavano la pelle nei punti del torace in cui erano fissati gli elettrodi, causavano fastidiose contrazioni dei muscoli della parete toracica, erano dolorosi per il voltaggio elevato richiesto (150 V), erano grandi ed ingombranti, tanto da dover essere trasportati su carrelli. Inoltre, questi dispositivi erano collegati ad una presa a muro per l'alimentazione elettrica, limitando fortemente la mobilità del paziente e rendendo l'interruzione occasionale di elettricità un evento potenzialmente pericoloso per la vita.³

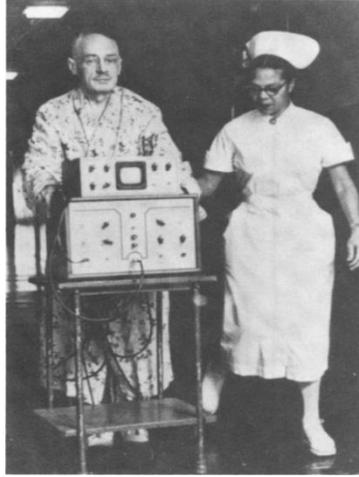


Figura 1.1.2. Il primo paziente stimolato con elettrodo transvenoso, sviluppato dal Dr. Seymour Furman nel 1958. La stimolazione è stata effettuata per 96 giorni al Montefiore Hospital di New York City. Una prolunga di 50 piedi consentiva la deambulazione.
Glen D. Nelson, MD, A Brief History of Cardiac Pacing.

Fu infatti a seguito di un'interruzione di corrente nel 1957 che il dottor C. Walton Lillehei, pioniere nella pratica della chirurgia a cuore aperto presso l'Università del Minnesota, chiese ad un ingegnere elettronico di nome Earl Bakken di progettare un dispositivo di stimolazione compatto, leggero e a batteria. Bakken tornò nel proprio garage di Minneapolis (che fungeva da quartier generale e laboratorio per la sua nascente *Medtronic, Inc.*) e un paio di settimane più tardi portò a Lillehei il primo pacemaker al mondo indossabile, dotato di transistor e alimentato da batterie a mercurio. Grande circa come una grossa saponetta, il device era provvisto di elettrocateri miocardici, eliminando così il disagio degli elettrodi attaccati alla pelle. Il dispositivo entrò ben presto in uso in cardiocirurgia per il trattamento del blocco cardiaco postoperatorio.

La tecnologia della stimolazione elettrica cardiaca fece dei passi da gigante negli anni '50. Inoltre, la disponibilità del transistor (inventato nel 1948), lo sviluppo di materiali biocompatibili e l'affinamento delle tecniche di chirurgia a cuore aperto resero la creazione di un pacemaker completamente impiantabile non solo possibile, ma inevitabile.³

Lo sviluppo di Pacemaker impiantabili

Il primo pacemaker impiantabile non fu inventato da un medico in un laboratorio, bensì da un ingegnere nella sua cucina. Tutto cominciò quando Arne Larsson (1915-2001), affetto da blocco cardiaco completo e sindrome di Stokes-Adams, si rivolse al chirurgo Ake Senning (1915-2000) del Karolinska Hospital di Stoccolma.

Nel 1958 Senning, insieme all'ingegnere Rune Elmqvist (1906-1996), ideò un dispositivo completamente impiantabile, grande circa le dimensioni di un disco da hockey e contenente solo due transistor. La sfida più grande fu la fonte di alimentazione: il pacemaker originale conteneva grandi batterie al nichel cadmio.

Il device venne impiantato l'8 Ottobre 1958, ma funzionò solo per 3 ore e fu sostituito nello stesso giorno da un altro dispositivo.⁶

Questo pacemaker stimolava i ventricoli tramite due elettrodi posti nel miocardio con accesso in toracotomia sinistra, connessi ad un generatore impiantato sottocute in regione epigastrica.³

Era un modello asincrono, ossia funzionava ad una frequenza di stimolazione fissa indipendentemente dalla frequenza cardiaca spontanea, con un tasso costante tra i 70 e gli 80 impulsi al minuto.⁷ Due batterie al nichel cadmio alimentavano il dispositivo, incapsulato in resina epossidica.

Le batterie dell'ingegnere Elmqvist, tuttavia, avevano una carica limitata e una radio antenna consentiva di ricaricarle ogni settimana.

Il Dott. Lars Ryden, che in quel periodo lavorava al dipartimento di cardiologia del Karolinska University Hospital, riassunse così l'impatto che questo dispositivo ebbe sulla storia della stimolazione cardiaca: *“Passare da un sistema esterno, con elettrocateri che attraversano la pelle fino ad arrivare al cuore con i rischi di infezione connessi, ad un sistema totalmente impiantabile fu un grande passo. Senza, la stimolazione non sarebbe diventata una tale storia di successo. Sembra così semplice ora, ma non lo era quando fu inventato la prima volta e messo in funzione”*.⁸



Figura 1.1.3. L'unica fotografia esistente del primo pacemaker impiantabile del Dottor Elmqvist , prima della lavorazione finale e della lucidatura .

European Perspectives in Cardiology , Circulation , Journal of the American Heart Association , June 5 , 2007 .

Nel 1960 il Dottor William Chardack e un ingegnere elettronico, Wilson Greatbatch, costruirono a Buffalo il primo pacemaker impiantabile americano che aveva una batteria in mercurio e zinco.

Anche questo dispositivo presentava dei limiti: l'autonomia era di soli 3 anni e frequentemente andava incontro a malfunzionamento, motivo per cui veniva sostituito preventivamente. Inoltre, pur essendo rivestito di resina epossidica, dopo un certo lasso di tempo dall'impianto veniva invaso dai fluidi organici; era piuttosto ingombrante, arrivando a pesare fino a 145 g.⁹

Visti i limiti di questo dispositivo, poco tempo dopo Wilson Greatbatch fondò la sua società, la «*Wilson Greatbatch Ltd*», che produceva batterie per i pacemaker impiantabili, e convinse la *Medtronic* a sostituire le batterie a mercurio con quelle in litio-iodio. Queste ultime presentavano i seguenti vantaggi: offrivano una durata di circa 10 anni, erano più piccole, più leggere (circa 100 g.) e potevano essere sigillate in pacchetti ermetici, così da mantenerle sterili ed evitarne il danneggiamento.¹⁰

Nel 1962 venne sviluppata sia negli Stati Uniti che in Svezia una tecnica per inserire cateteri permanenti bipolari per via transvenosa.

La procedura consisteva nell'incisione di una vena, attraverso la quale si inseriva il catetere stimolatore che veniva avanzato e posizionato tra le trabecole muscolari del ventricolo destro, con l'ausilio della fluoroscopia.

Tra gli anni '60 e '70 i cateteri transvenosi sostituirono quelli epicardici e i pacemaker furono impiantati senza necessità di toracotomia e senza l'uso di anestesia generale.

Da quel momento, la storia della stimolazione cardiaca fu un susseguirsi di innovazioni tecnologiche.

Anni '70 e '80

Negli anni '70 e '80 lo sviluppo di tecnologie sempre più raffinate pose le basi per la creazione di pacemaker con adattamento automatico della soglia di stimolazione.

L'introduzione di elettrodi bipolari consentì di evitare le interferenze con i miopotenziali. Alla fissazione passiva del catetere all'endocardio del ventricolo destro si affiancò il fissaggio attivo.

La durata dell'intervento diminuì progressivamente (1.5-2 ore), il peso del dispositivo si ridusse.

La sostituzione della batteria mercurio/zinco con quella litio/iodio garantì un allungamento della durata del pacemaker, da 1-2 anni a 5-10 anni. Batteria e circuito vennero inclusi in un contenitore in titanio, pertanto non è stato più necessario l'uso della resina epossidica e del silicone, che servivano per isolare i componenti del pacemaker dall'ambiente esterno. L'avvento della radiofrequenza e della telemetria consentirono la programmazione non invasiva del dispositivo in base alle esigenze cliniche del paziente.

Alla fine degli anni '70 venne introdotto il pacemaker bicamerale, in grado di percepire il battito cardiaco e di stimolare sia l'atrio che il ventricolo, mediante il posizionamento di cateteri in ciascuna cavità cardiaca. Grazie a questa innovazione si raggiunse un buon grado di fisiologicità della stimolazione, con possibilità di mantenere la sincronia tra atrio e ventricolo e di preservare il contributo atriale al riempimento ventricolare.

Da questo punto in poi i pacemaker monocamerale e bicamerale si svilupparono parallelamente.

Agli inizi degli anni '80 vennero sviluppati elettrodi a rilascio di steroidi. Ciò ha permesso la riduzione della risposta infiammatoria tissutale e dei fenomeni di cicatrizzazione, indotti dal corpo estraneo costituito dalla punta del catetere. La performance del pacemaker migliorò progressivamente, con riduzione della soglia di stimolazione, cioè della quantità di energia necessaria per depolarizzare il ventricolo, e aumento della sicurezza del sistema. A metà degli anni '80 vennero sviluppati i primi pacemaker *rate responsive*, grazie all'introduzione di un minuscolo sensore, in grado di rilevare i movimenti del corpo e di modificare automaticamente i parametri interni di stimolazione. Il modello di stimolatore a frequenza variabile si adegua all'attività del paziente: quando compie attività fisica, il pacemaker interviene aumentando la frequenza di stimolazione; a riposo, il battito viene riportato ad un ritmo più lento.

Anni '90 e '00

Dagli anni '90 in poi inizia l'era del cosiddetto "pacemaker intelligente". Vengono introdotti dei microprocessori programmabili, dispositivi complessi in grado di modificare automaticamente i parametri di stimolazione per ottenere le performance desiderate.

I "pacemaker intelligenti" sono dotati di funzioni come la memorizzazione della frequenza cardiaca, degli ECG, il riconoscimento del tipo di fenomeno occorso, e la capacità di erogare terapie specifiche per l'evento osservato.

Con il nuovo millennio nasce il pacemaker biventricolare: da stimolatore per il trattamento dei disturbi del sistema di eccito-conduzione diviene strumento per il trattamento dell'insufficienza cardiaca. Si parla di terapia di resincronizzazione cardiaca, o CRT. Rispetto al pacemaker tradizionale, il pacemaker biventricolare è in grado di stimolare l'atrio destro (o comunque di sentire l'eventuale attività atriale spontanea) ed ambedue i ventricoli contemporaneamente, permettendo una contrazione più armonica delle pareti del cuore. Il ventricolo destro viene stimolato attraverso i cateteri endocardici tradizionali, mentre il sinistro tramite un catetere epicardico nel seno coronarico.

Ciò determina un ripristino o, quantomeno, un miglioramento della sincronia di contrazione dei due ventricoli, con aumento della frazione di eiezione e quindi della portata cardiaca.. La CRT riduce inoltre le pressioni all'interno del cuore; questo, a sua volta, riduce la congestione polmonare e migliora i sintomi e i segni di scompenso cardiaco. Associata a un programma terapeutico completo, la CRT ha dimostrato di poter migliorare la qualità della vita, riducendo i sintomi dello scompenso cardiaco, aumentando la tolleranza allo sforzo e consentendo a molti pazienti di ricominciare a svolgere le attività abituali. Inoltre, lo sviluppo tecnologico ha permesso la trasmissione via internet dei dati ad un server centrale, che permette il controllo a domicilio.¹¹

Nel 2002 alcuni ricercatori in Michigan hanno presentato un pacemaker sperimentale, che produce energia sufficiente per il proprio funzionamento sfruttando l'attività cinetica del miocardio.

In questo modo i pazienti potrebbero alimentare il dispositivo con il proprio battito cardiaco, eliminando così la necessità di sostituire le batterie quando sono scariche, innovazione particolarmente importante per i pazienti giovani. Questa nuova modalità potrebbe essere utilizzata per alimentare anche altri dispositivi, come i defibrillatori cardiaci impiantabili.¹²

1.2 Indicazioni all'impianto di pacemaker definitivo

Negli ultimi cinquanta anni l'elettrostimolazione cardiaca ha compiuto progressi giganteschi. Lo sviluppo tecnologico ha portato alla miniaturizzazione dei dispositivi, che sono diventati sempre più affidabili, sofisticati e facilmente impiantabili. La pratica clinica e l'imponente mole di studi hanno dimostrato l'efficacia dell'elettrostimolazione cardiaca in termini di miglioramento della morbilità, mortalità e qualità di vita dei pazienti. Tutto ciò ha portato all'estensione delle indicazioni all'elettrostimolazione a una gamma molto vasta di disturbi del ritmo, di tipo ipocinetico e, negli ultimi anni, ipercinetico. Sono quindi cambiati anche gli obiettivi della stimolazione cardiaca permanente, rivolti non più soltanto all'aumento della sopravvivenza, ma anche al miglioramento dell'emodinamica cardiovascolare, alla riduzione dei sintomi, alla prevenzione delle aritmie ipercinetiche. Le indicazioni sono suddivise in due classi di raccomandazione (classe I e classe II) con tre livelli di evidenza (basso, intermedio, alto), come mostrato nella **tabella 1.2.1**.

Classi di raccomandazione

- **Classe I:** quando vi è evidenza e/o generale consenso sull'utilità e sull'efficacia di una procedura o di un trattamento.
- **Classe II:** quando l'utilità e l'efficacia di una procedura o di un trattamento sono meno consolidate o quando vi è divergenza di opinione fra i membri del Comitato.

Livelli di evidenza

- **A-ALTO:** dati derivati da multipli studi clinici randomizzati con ampio numero di pazienti o da metanalisi.
- **B-INTERMEDIO:** dati derivati da un singolo studio randomizzato con limitato numero di pazienti o da analisi di studi non randomizzati, o studi retrospettivi o registri osservazionali.
- **C-BASSO:** consenso di esperti alla base della raccomandazione.

Tabella 1.2.1. Classi di raccomandazione e livelli di evidenza.

M. Lunati , M. Santini , M. G. Bongiorno, G. Boriani, R. Cappato, D. Corrado , A. Curnis, M. Di Biase, S. Favale, L. Padeletti, R. Pedretti, A. Proclemer, R. Ricci, P. Spirito, G. Vergara ,
Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker , dispositivi per la resincronizzazione cardiaca , defibrillatori automatici e loop recorder , update 2011

Indicazioni all'impianto di pacemaker nei blocchi atrioventricolari

Il blocco atrioventricolare (BAV) è un difetto nel sistema di conduzione cardiaco, caratterizzato da un ritardo o dall'assenza di conduzione dell'impulso dall'atrio ai ventricoli. I BAV sono classificati in primo, secondo e terzo grado. Anatomicamente vengono distinti in sopra-, intra-, e sottohisiani. La sede del blocco influenza la prognosi e quindi l'indicazione all'elettrostimolazione definitiva, essendo i blocchi intra- e

sottohisiani associati a una prognosi peggiore. La necessità di una stimolazione cardiaca permanente è inoltre influenzata dalla presenza o assenza di sintomi.^{13 14}

Blocco atrioventricolare di primo grado.

Nel BAV di I grado tutti gli stimoli vengono condotti dagli atri ai ventricoli, ma vi è un ritardo di conduzione che si manifesta all'ECG con un prolungamento dell'intervallo PR > 0.20 secondi durante il normale ritmo sinusale.¹⁵ Il ritardo di conduzione può avvenire a livello intra-atriale, nel nodo AV (intervallo AH > 120 ms), nel sistema His-Purkinjie (intervallo HV > 55 ms) o a più livelli.¹⁶ In più dell'80% dei casi è coinvolto il nodo AV.

Se il QRS è normale la sede del ritardo di conduzione è di solito a livello del nodo AV (90%), se il QRS è prolungato il ritardo può essere sia a livello del nodo AV che del sistema His-Purkinjie, in particolare in pazienti con blocco di branca sinistro o blocco di branca destro ed emiblocco anteriore/posteriore sinistro. In tali casi la registrazione del fascio di His appare necessaria per la localizzazione della sede del rallentamento di conduzione.

Nel paziente anziano un intervallo PR di 0.24-0.26 s è frequente e va considerato parafisiologico.

Dal punto di vista clinico il BAV di primo grado isolato è asintomatico e la progressione verso disturbi di conduzione avanzati è abitualmente infrequente e tardiva.¹⁷ In passato il BAV di primo grado è stato considerato un difetto benigno di conduzione, in quanto non in grado di produrre bradicardia e pertanto non costituente un'indicazione alla stimolazione cardiaca permanente. Va tuttavia segnalato che in presenza di BAV di primo grado importante, l'inadeguata sincronizzazione elettrica atrioventricolare può provocare un anomalo riempimento ventricolare, quindi un'insufficiente gittata cardiaca e un aumento delle pressioni di riempimento, con sintomatologia simile alla sindrome da pacemaker.^{18,19}

Quantunque manchino ancora dati certi sul ruolo della stimolazione cardiaca definitiva, è ormai riconosciuto che tali blocchi, se di grado importante (con PR > 0.32 s), possono essere sintomatici anche in assenza di BAV di grado superiore.

Al momento attuale, l'indicazione alla stimolazione definitiva può essere posta solo in presenza di sintomi invalidanti o di importante compromissione dell'emodinamica correlabile all'allungamento del PR, solo dopo aver dimostrato che la normalizzazione di tale intervallo si associa ad un chiaro miglioramento della gittata cardiaca.^{13,17}

Blocco atrioventricolare di secondo grado

Il BAV di secondo grado è caratterizzato dalla mancata propagazione ai ventricoli di alcuni impulsi atriali, poiché bloccati in modo parossistico o permanente a livello della giunzione atrio-ventricolare. Classicamente è suddiviso in tipo 1 (tipo Wenckebach o Mobitz 1) e tipo 2 (Mobitz 2).

Il BAV II tipo 1 è caratterizzato, all'ECG, dal periodismo di Luciani-Wenckebach, definito da un progressivo allungamento dell'intervallo PR fino al blocco della conduzione di una P, che quindi non è condotta ai ventricoli. In tale sequenza l'intervallo PR successivo all'onda P non condotta è più breve e l'intervallo RR tra i due complessi QRS che contengono l'onda P non condotta è minore del doppio dell'intervallo tra due P consecutive. Nel BAV II tipo 1 l'incremento della conduzione è maggiore nel secondo battito del periodismo di Wenckebach e l'incremento assoluto dell'intervallo di conduzione decresce progressivamente nei battiti successivi.²⁰⁻²³ La sede anatomica del blocco è generalmente intranodale ed è piuttosto rara la progressione verso blocchi di grado più avanzato. La prognosi è benigna, tuttavia se associato a QRS largo può essere utile uno studio elettrofisiologico per determinare la sede del blocco. La stimolazione cardiaca non è pertanto indicata, a meno che il paziente non sia sintomatico per una bradicardia importante.^{13,15,24,25}

Il BAV II tipo 2 è caratterizzato dalla mancata conduzione di alcune P ai ventricoli, in presenza di un PR costante e generalmente normale. L'intervallo RR tra i due QRS che contengono l'onda P non condotta è 2 volte l'intervallo tra due onde P consecutive.^{13,14,22,26} In questo caso la sede del blocco è più frequentemente a livello del sistema His-Purkinje, soprattutto se associato a QRS largo. Questo comporta una prognosi severa con elevata incidenza di sincopi e di crisi di Morgani-Adams-Stokes per progressione del BAV o asistolia. Per tale motivo il BAV II tipo 2 indica una patologia diffusa del sistema di conduzione e costituisce un'indicazione chiara alla stimolazione cardiaca definitiva, anche in assenza di sintomi maggiori.

Il BAV di secondo grado 2:1 può essere sia di tipo 1 che di tipo 2 ed è caratterizzato dal fatto che un'onda P su due non è seguita dal QRS.^{23,27} Se associato a fenomeni tipo Luciani-Wenckebach e a QRS stretto, il difetto di conduzione è generalmente localizzato a livello nodale, se associato a BAV II tipo 2 e a QRS largo è distale al nodo AV.^{16,20,21,28}

Come già visto, la sede del blocco condiziona la prognosi. In presenza di un blocco intra- o sottohisiano, la stimolazione cardiaca definitiva va considerata strettamente indicata.

Altresì vi è indicazione all'elettrostimolazione se il BAV 2:1 è sintomatico, a prescindere dalla sede.

Il BAV di secondo grado avanzato è caratterizzato dalla mancata conduzione ai ventricoli di più di due onde P consecutive. In alcuni casi non frequenti il BAV di secondo grado avanzato è di natura parossistica, in quanto legato ad un'improvvisa mancata conduzione dell'onda P ai ventricoli nel contesto di una normale conduzione AV e intraventricolare; questo tipo di BAV è spesso causa di asistolie prolungate. Nella maggior parte dei casi di BAV di secondo grado avanzato la prognosi e l'indicazione all'impianto di pacemaker sono sovrapponibili a quanto riportato per il BAV di secondo grado tipo 2:1.^{27,29}

Blocco atrioventricolare di terzo grado

Il BAV di terzo grado o completo è caratterizzato dalla mancata conduzione degli impulsi atriali ai ventricoli. Atri e ventricoli sono controllati da pacemaker indipendenti.^{30,31} Anatomicamente la sede del BAV può essere nodale (atriogramma non seguita da potenziale H e QRS preceduto da H), intrahisiana (duplice potenziale H) e sottohisiana (A seguita da H e QRS non preceduto da H). Nei primi due casi il ritmo di scappamento è di solito caratterizzato da QRS di normale durata e morfologia e la frequenza ventricolare è pari a 40-60 b/min.^{16,29} Nei BAV sottohisiani il ritmo di scappamento ventricolare è caratterizzato da complessi QRS di durata aumentata e con frequenze cardiache < 40 bpm. La registrazione del fascio di His appare indispensabile nel differenziare il BAV nodale da quello intrahisiano, a prognosi più sfavorevole. La decisione di impiantare uno stimolatore cardiaco definitivo deve tener conto della possibile reversibilità del BAV.. Cause reversibili di BAV, come le disonie, la sindrome di Lyme, l'ipotermia, devono essere corrette prima di considerare l'eventuale impianto di pacemaker.¹³ In altre patologie (ad es. sarcoidosi, amiloidosi, patologie neuromuscolari) l'impianto di pacemaker può essere considerato necessario anche in presenza di regressioni transitorie del BAV per la possibile progressione della malattia.³²⁻³⁴

Le indicazioni all'impianto nei pazienti con BAV sono riassunte nella **tabella 1.2.2**.

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker nei pazienti adulti con blocchi atrioventricolari acquisiti

Classe I

1. BAV di terzo grado o di secondo grado avanzato, permanente o parossistico, a qualsiasi livello anatomico (nodale AV, hisiano, sottohisiano) associato a una o più delle seguenti condizioni:
 - a. bradicardia associata a sintomi (inclusi segni clinici di scompenso cardiaco), verosimilmente legati alla presenza del BAV (livello di evidenza C)¹⁻³;
 - b. aritmie cardiache o altre situazioni patologiche che richiedano trattamento con farmaci che causano bradicardia sintomatica, per riduzione dell'automatismo del focus di scappamento (livello di evidenza C)^{1-3,15};
 - c. documentazione di asistolia ≥ 3 s o ogni tipo di ritmo di scappamento con frequenza cardiaca < 40 b/min in pazienti svegli e senza sintomi (livello di evidenza B e C)^{32,33};
 - d. BAV di terzo grado da ablazione della giunzione AV "ablate and pace" (livello di evidenza C)^{34,35};
 - e. BAV postoperatorio, che non regredisce dopo intervento cardiocirurgico dopo almeno 10-15 giorni (livello di evidenza C)⁷;
 - f. malattie neuromuscolari con BAV, tipo distrofia muscolare miotonica, sindrome di Kearns-Syre, distrofia di Erb ed atrofia muscolare peroneale, per l'imprevedibile progressione verso disturbi della conduzione AV (livello di evidenza C)³⁶⁻³⁹;
 - g. tachicardia ventricolare bradicardia-dipendente¹⁻³.
2. BAV di secondo grado con bradicardia sintomatica, indipendentemente dalla sede del blocco (livello di evidenza B)¹⁻⁴.
3. BAV di secondo grado tipo 2, asintomatico.
4. BAV di secondo grado tipo 2:1, asintomatico, se a sede infranodale.
5. BAV di secondo grado tipo 1, asintomatico, in cui allo studio elettrofisiologico si documenti la presenza di blocco intrahisiano o sottohisiano.
6. BAV di terzo grado asintomatico con frequenza ventricolare media < 50 b/min, cardiomegalia o disfunzione ventricolare sinistra (livello di di evidenza B e C).

Classe II

1. BAV di secondo grado 2:1, non persistente, a QRS stretto e a sede nodale (livello di evidenza C).
2. BAV di primo o secondo grado con sintomatologia analoga alla sindrome da pacemaker (livello di evidenza B)^{9,29}.
3. BAV di primo grado marcato (> 0.30 s) in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e sintomatici per scompenso cardiaco, nei quali la stimolazione sequenziale con intervallo AV inferiore comporti un miglioramento emodinamico (livello di evidenza C)⁴⁰.
4. Patologie neuromuscolari tipo distrofia muscolare miotonica, sindrome di Kearns-Sayre, distrofia di Erb e atrofia muscolare peroneale con qualsiasi grado di BAV (incluso BAV di primo grado), con o senza sintomi, per la possibile ed imprevedibile progressione del disturbo della conduzione AV (livello di evidenza B)³⁶⁻³⁸.

Tabella 1.2.2. Indicazioni all'impianto in pazienti con blocchi atrioventricolari acquisiti.

M. Lunati , M. Santini , M. G. Bongiorno, G. Boriani, R. Cappato, D. Corrado , A. Curnis, M. Di Biase, S. Favale, L. Padeletti, R. Pedretti, A. Proclemer, R. Ricci, P. Spirito, G. Vergara , Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker , dispositivi per la resincronizzazione cardiaca , defibrillatori automatici e loop recorder , update 2011.

Indicazioni all'impianto di pacemaker nella malattia del nodo del seno e nella fibrillazione atriale

Malattia del nodo del seno

La malattia del nodo del seno ("sick sinus syndrome" per gli autori anglosassoni), racchiude una serie di segni, sintomi e criteri elettrocardiografici correlabili con una disfunzione del nodo del seno.

Le aritmie più frequentemente inquadrare nell'ambito di questa sindrome sono la bradicardia sinusale, l'arresto sinusale, il blocco seno-atriale, il ritmo giunzionale. Esse

possono manifestarsi isolatamente o alternarsi a episodi di tachiaritmia sopraventricolare, in genere fibrillazione atriale. L'alternarsi delle fasi bradiaritmiche e tachiaritmiche viene definito con il termine di "sindrome bradi-tachi".

Il meccanismo con cui la fibrillazione atriale si innesca è collegato a improvvisi rallentamenti della frequenza cardiaca o ad arresti sinusali; in altri casi il fenomeno ciclo lungo-ciclo breve, indotto da un bigeminismo extrasistolico in ritmo bradicardico, è responsabile dell'insorgenza della tachiaritmia. Viceversa, l'interruzione di una fibrillazione atriale o di una tachicardia atriale può essere seguita da arresto sinusale prolungato o da una bradicardia severa, verosimilmente per la soppressione prolungata del nodo del seno indotta dalla tachiaritmia stessa.

I pazienti con malattia del nodo del seno possono essere sintomatici sia per le fasi bradiaritmiche (astenia, intolleranza allo sforzo, vertigini, pre-sincope o sincope), sia per quelle tachiaritmiche (cardiopalmò, dispnea, angor, scompenso cardiaco). La correlazione temporale fra aritmie e sintomi, ottenuta mediante elettrocardiogramma, monitoraggio Holter o registratore di eventi, è essenziale per definire una corretta diagnosi e una corretta strategia terapeutica.

In molti casi è presente una incompetenza cronotropa, definita come l'incapacità del nodo del seno di incrementare adeguatamente la frequenza cardiaca sotto sforzo.

L'elettrostimolazione cardiaca ha dimostrato, nei pazienti con malattia del nodo del seno sintomatica, effetti benefici su endpoint clinici maggiori, quali il miglioramento della qualità della vita, la prevenzione della fibrillazione atriale e dell'ictus, la riduzione delle ospedalizzazioni e verosimilmente la sopravvivenza.³⁵⁻³⁷ L'utilizzo di pacemaker "rate-responsive" ha dimostrato benefici clinici ripristinando un corretto incremento di frequenza durante l'esercizio.³⁸

Un altro aspetto che va considerato in questa classe di pazienti è la necessità di terapie farmacologiche con effetto cronotropo negativo. Infatti, molti pazienti che necessitano di terapia con β -bloccanti per cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco, oppure di farmaci antiaritmici per la prevenzione di aritmie atriali e ventricolari, sviluppano una bradicardia sintomatica. In questi soggetti va sempre considerato che l'impianto di un PM può permettere la prosecuzione e una migliore titolazione della terapia farmacologica.

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker nei pazienti con malattia del nodo del seno

Classe I

1. Malattia del nodo del seno con bradicardia sintomatica documentata e/o frequenti pause sinusali che producono sintomi (livello di evidenza C).
2. Bradicardia sinusale sintomatica indotta da terapia farmacologica essenziale per la quale non esistono alternative accettabili (livello di evidenza C).
3. Incompetenza cronotropa sintomatica (livello di evidenza C).

Classe II

1. Bradicardia sinusale fissa con frequenza <40 b/min, spontanea o indotta da terapia farmacologica essenziale, quando una chiara correlazione fra sintomi compatibili con la bradicardia e la bradicardia stessa non è stata documentata (livello di evidenza C).
2. Bradicardia sinusale fissa con frequenza diurna <30 b/min, minimamente sintomatica (livello di evidenza C).

Tabella 1.2.3. Indicazioni all'impianto in pazienti con malattia del nodo del seno.

M. Lunati , M. Santini , M. G. Bongiorni, G. Boriani, R. Cappato, D. Corrado , A. Curnis, M. Di Biase, S. Favale, L. Padeletti, R. Pedretti, A. Proclemer, R. Ricci, P. Spirito, G. Vergara , Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker , dispositivi per la resincronizzazione cardiaca , defibrillatori automatici e loop recorder , update 2011.

La stimolazione atriale nella prevenzione della fibrillazione atriale

È stato dimostrato che la stimolazione atriale e bicamerale determina una riduzione delle recidive di fibrillazione atriale in pazienti con malattia del nodo del seno, specie se confrontata con la stimolazione ventricolare.³⁹⁻⁴¹

L'effetto antiaritmico della stimolazione atriale sembra legato a differenti meccanismi elettrofisiologici che comprendono la prevenzione degli episodi tachicardici indotti da bradicardia, la riduzione del numero di battiti prematuri atriali che possono innescare la fibrillazione, la soppressione del fenomeno "ciclo lungo-ciclo breve", la riduzione della dispersione delle velocità di conduzione e dei periodi refrattari atriali.⁴² Il supporto antibradicardico può inoltre potenziare l'efficacia dei farmaci antiaritmici, permettendone l'uso in dosaggi ottimali e prevenendo la bradicardia indotta.

L'attivazione della funzione "rate-responsive" può incrementare i benefici antiaritmici della stimolazione atriale aumentando la percentuale di pacing atriale, specie in corso di esercizio.⁴³

La stimolazione atriale nella prevenzione della fibrillazione atriale

Classe I

1. Fibrillazione atriale recidivante in pazienti con malattia del nodo del seno sintomatica e indicazione al pacing antibradicardico (livello di evidenza A).

Classe II

1. Fibrillazione atriale in pazienti con bradicardia sinusale sintomatica indotta dalla terapia antiaritmica (livello di evidenza C).
2. Fibrillazione atriale in pazienti in cui la bradicardia sinusale spontanea o indotta dalla terapia antiaritmica facilita le recidive di tachiaritmia (livello di evidenza C).
3. Stimolazione atriale multisito in pazienti con fibrillazione atriale refrattaria alla terapia farmacologica e ritardi di conduzione intra-atriale e/o interatriale (livello di evidenza C).

Nota: La stimolazione cardiaca permanente non è indicata in caso di fibrillazione atriale senza associata bradicardia (spontanea o indotta dai farmaci). Queste raccomandazioni seguono generalmente quelle contenute nelle linee guida AIAC sul trattamento della fibrillazione atriale.

Tabella 1.2.4. Indicazioni all'impianto nella prevenzione della fibrillazione atriale.

M. Lunati, M. Santini, M. G. Bongiorni, G. Boriani, R. Cappato, D. Corrado, A. Curnis, M. Di Biase, S. Favale, L. Padeletti, R. Pedretti, A. Proclemer, R. Ricci, P. Spirito, G. Vergara,
Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca, defibrillatori automatici e loop recorder, update 2011.

Stimolazione atriale multisito

La stimolazione atriale multisito è stata proposta in pazienti con ritardo di conduzione intra- o interatriale quale possibile causa d'insorgenza della fibrillazione atriale.

Gli obiettivi di tale strategia terapeutica sono il miglioramento della sequenza di attivazione, la riduzione dell'asincronia, la pre-eccitazione di aree potenzialmente interessate dai circuiti di rientro e la riduzione della dispersione dei periodi refrattari atriali. Eppure, nonostante gli incoraggianti risultati iniziali, la stimolazione biatriale e la stimolazione doppia in sede atriale destra non hanno dimostrato in studi controllati di apportare benefici superiori rispetto alla stimolazione convenzionale in auricola.⁴⁴

Altri studi hanno dimostrato che la stimolazione settale bassa, a livello del triangolo di Koch, prevenga l'innesco della fibrillazione atriale attraverso il prolungamento dell'intervallo di accoppiamento dei battiti prematuri atriali e le modificazioni delle proprietà elettrofisiologiche del substrato.

Questa tecnica si è dimostrata efficace nel diminuire le recidive parossistiche di tachiaritmia e nel ridurre la progressione verso la fibrillazione atriale permanente.

Attualmente, in alternativa alla stimolazione convenzionale in auricola, può essere considerata solo la stimolazione del setto interatriale, soprattutto in pazienti con ritardi di conduzione intra-atriale e interatriale.

Pacing antitachicardico atriale nell'interruzione delle tachiaritmie sopraventricolari

La stimolazione atriale può essere utilizzata per l'interruzione di tachiaritmie sopraventricolari. Tachicardie da rientro, quali il flutter e la tachicardia sopraventricolare, possono essere interrotte utilizzando diverse tecniche di stimolazione, che includono la stimolazione programmata e l'erogazione di raffiche di impulsi ad alta frequenza.^{45,46}

È stato dimostrato che la stimolazione atriale rapida erogata su tachicardia o flutter atriale è efficace nel ripristino del ritmo sinusale nel 60-90% dei pazienti. La massima efficacia si ottiene in genere effettuando la stimolazione antitachicardica a una frequenza appena superiore a quella dell'aritmia o associando uno o più extrastimoli.⁴⁷

Il pacing atriale ad alta frequenza può inoltre desincronizzare la tachicardia con successivo ripristino del ritmo sinusale. Più controversa è la possibilità di interrompere la fibrillazione atriale mediante tecniche di pacing.

Alcuni studi riportano un'efficacia del 33 % del burst a 50 Hz in soggetti con fibrillazione atriale indotta da SEF, ma in nessun caso è stata documentata l'interruzione di una fibrillazione atriale permanente.

Il razionale dell'utilizzo di una stimolazione atriale in un soggetto con storia di fibrillazione atriale è basato sul fatto che molti episodi di fibrillazione atriale si presentano in fase precoce in forma di flutter atriale o tachicardia atriale e solo in seguito evolvono in una desincronizzazione completa.

L'efficacia delle terapie antitachicardiche atriale è circa del 50 % con grande variabilità individuale. Dagli studi che hanno valutato l'impatto clinico della terapia antitachicardica emergono risultati contraddittori e non risultano evidenti benefici sul carico di fibrillazione e su endpoint clinici primari. Il monitoraggio continuo del ritmo atriale e ventricolare insieme all'efficacia delle terapie antitachicardiche diventa fondamentale per selezionare i pazienti che possono beneficiare di queste terapie.

La stimolazione atriale nell'interruzione delle tachiaritmie atriali

Classe I

1. Tachicardia sopraventricolare o flutter atriale sintomatici riproducibilmente interrotti dalla stimolazione antitachicardica atriale quando la terapia farmacologica è inefficace e la terapia ablativa è non applicabile, inefficace o non voluta (livello di evidenza C).

Classe II

1. Tachiaritmie sopraventricolari in pazienti candidati ad impianto di ICD per tachiaritmie ventricolari (nell'ambito di un defibrillatore duale) (livello di evidenza C).
2. Tachiaritmie sopraventricolari refrattarie, a carattere persistente, che hanno richiesto cardioversione elettrica in due o più occasioni in pazienti senza storia di tachiaritmia ventricolare candidati ad impianto di un defibrillatore duale nei quali la terapia ablativa è non applicabile, inefficace o non voluta (livello di evidenza C).

Nota: L'erogazione di terapie antitachicardiche atriali è controindicata in presenza di via anomala in soggetti non sottoposti ad ablazione transcateretere.

Tabella 1.2.5. Indicazioni alla stimolazione atriale nell'interruzione delle tachiaritmie atriali.

M. Lunati, M. Santini, M. G. Bongiorno, G. Boriani, R. Cappato, D. Corrado, A. Curnis, M. Di Biase, S. Favale, L. Padeletti, R. Pedretti, A. Proclemer, R. Ricci, P. Spirito, G. Vergara,
Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca, defibrillatori automatici e loop recorder, update 2011.

Fibrillazione atriale a bassa frequenza ventricolare

Una considerazione a parte merita invece la fibrillazione atriale permanente a bassa risposta ventricolare e/o con pause diurne > 3 s e/o associata a BAV completo. In questi casi è indicato l'impianto di un pacemaker monocamerale rate-responsive VVI in presenza di sintomi (astenia, vertigini, sincope o pre-sincope).

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker nei pazienti con fibrillazione atriale permanente a bassa risposta ventricolare

Classe I

1. Fibrillazione atriale permanente a bassa risposta ventricolare e/o con pause diurne >3 s e/o associata a BAV completo sintomatica, spontanea o indotta da terapia farmacologica essenziale (livello di evidenza C).

Classe II

1. Fibrillazione atriale permanente con pause diurne e/o notturne >3 s oligosintomatica (livello di evidenza C).

Tabella 1.2.6. Indicazioni all'impianto in pazienti con fibrillazione atriale permanente a bassa risposta ventricolare.

M. Lunati, M. Santini, M. G. Bongiorno, G. Boriani, R. Cappato, D. Corrado, A. Curnis, M. Di Biase, S. Favale, L. Padeletti, R. Pedretti, A. Proclemer, R. Ricci, P. Spirito, G. Vergara,
Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca, defibrillatori automatici e loop recorder, update 2011.

Ablate and Pace

In alcuni pazienti con fibrillazione atriale permanente o parossistica un adeguato controllo della frequenza ventricolare può non essere ottenibile con la sola terapia farmacologica. Questo può accadere soprattutto in quei pazienti in cui l'uso di alcune classi di farmaci è controindicato. In questi pazienti possono essere consigliati l'ablazione transcateretere del nodo atrio-ventricolare e il conseguente impianto di un PM.

Questa strategia, seppure palliativa perché non elimina la fibrillazione atriale e quindi il conseguente rischio trombo embolico, risulta molto efficace, poiché elimina alcune delle conseguenze emodinamiche della fibrillazione atriale. È una procedura molto efficace nel controllo della sintomatologia, correlata all'elevata frequenza ventricolare e all'irregolarità dell'attività cardiaca. In particolare, nei pazienti che sviluppano una insufficienza ventricolare sinistra per effetto delle prolungate frequenze elevate (cosiddetta cardiomiopia tachiaritmica) tale procedura si è dimostrata in grado di indurre un rimodellamento inverso con miglioramento della performance ventricolare.

<i>Ablate and Pace</i>
Classe I <ol style="list-style-type: none">1. Soggetti anziani, con episodi frequenti di fibrillazione atriale parossistica o con fibrillazione atriale cronica ad alta frequenza ventricolare, refrattaria al trattamento farmacologico e accompagnata da sintomatologia severa, giudicata non tollerabile o minacciosa per la vita, come sincope o scompenso cardiaco (livello di evidenza A).2. Pazienti affetti da malattia del nodo del seno tipo bradi-tachi, già portatori di pacemaker o con indicazione all'impianto di pacemaker e con episodi frequenti di fibrillazione atriale ad alta frequenza ventricolare, non sensibile a trattamento farmacologico (livello di evidenza C).3. Pazienti con cardiomiopia tachiaritmica nei quali l'ablazione della fibrillazione atriale sia non eseguibile, inefficace o non voluta (livello di evidenza B).
Classe II <ol style="list-style-type: none">1. Soggetti già sottoposti senza successo ad ablazione della fibrillazione, in cui persistano elevate frequenze ventricolari (livello di evidenza C). <p><i>Nota: Queste raccomandazioni seguono generalmente quelle contenute nelle linee guida AIAC sul trattamento della fibrillazione atriale.</i></p>

Tabella 1.2.7. Indicazioni all'impianto in pazienti con fibrillazione atriale ad elevata frequenza ventricolare: Ablate and Pace.

M. Lunati, M. Santini, M. G. Bongiorno, G. Boriani, R. Cappato, D. Corrado, A. Curnis, M. Di Biase, S. Favale, L. Padeletti, R. Pedretti, A. Proclemer, R. Ricci, P. Spirito, G. Vergara, Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca, defibrillatori automatici e loop recorder, update 2011.

Indicazioni all'impianto di pacemaker nella sincope neuromediata

La sincope è un sintomo caratterizzato da improvvisa e transitoria perdita della coscienza dovuta a ipoperfusione globale a livello cerebrale, associata all'incapacità a mantenere il tono posturale con caduta a terra.⁴⁸

La sincope neuromediata più comune è la *sincope vasovagale*, classicamente indotta da stress ortostatico, dolore o stress emozionale. È preceduta da sintomi prodromici quali nausea e diaforesi (che generalmente possono essere assenti negli anziani); i pazienti hanno spesso una storia familiare positiva e non hanno evidenza di cardiopatia strutturale. È generalmente possibile fare una corretta diagnosi solo sulla scorta dei dati anamnestici. Il tilt test può essere utile per riprodurla e documentarne il meccanismo fisiopatologico predominante (cardioinibitoria, vasodepressiva o mista).

L'indicazione all'uso del pacemaker nella prevenzione della sincope si basa sull'osservazione che bradicardia e/o asistolia possono giocare, almeno in alcuni casi, un ruolo centrale nella genesi dell'episodio sincopale. Alla luce del carattere benigno della patologia, il trattamento della sincope vasovagale deve essere considerato in pazienti con ricorrenze frequenti, associate a traumi, quindi per migliorare la qualità della vita quando questa è compromessa. L'elettrostimolazione andrebbe considerata quando il trattamento medico si sia rivelato inefficace, quindi generalmente non come terapia di primo approccio.

La *sincope da ipersensibilità del seno carotideo* è legata a un riflesso abnormemente accentuato, scatenato dalla manipolazione o dalla compressione del seno carotideo, e può essere riprodotta dal massaggio del seno carotideo stesso.⁴⁸

La *sincope situazionale* è una sincope neuromediata che si associa a particolari situazioni (minzione, defecazione, tosse, deglutizione, sforzo, risata⁴⁹) che la scatenano.⁴⁸

L'obiettivo primario nel trattamento della sincope neuro-mediata è rappresentato dalla prevenzione delle recidive, dei traumi ad esse eventualmente associati e dal miglioramento della qualità di vita. In primo luogo, bisogna educare il paziente ad evitare fattori scatenanti (ambienti caldi e affollati, deplezione di volume, ecc) e riconoscere precocemente i prodromi, evitando così il progredire dell'episodio.

Occorre valutare ed eventualmente eliminare eventuali trattamenti farmacologici che potrebbero influire sulla comparsa della sincope, con particolare attenzione all'uso di farmaci vasodilatatori. Misure terapeutiche addizionali possono rendersi necessarie in contesti clinici caratterizzati da elevato rischio e/o elevata frequenza di episodi.

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker nei pazienti con sincope neuro-mediata

Classe II

- 1.** La stimolazione cardiaca può essere considerata nei pazienti con sindrome del seno carotideo nei casi in cui la componente cardioinibitoria risulti dominante (livello di evidenza B).
- 2.** La stimolazione cardiaca dovrebbe essere considerata nei pazienti con frequenti e ricorrenti episodi di sincope riflessa, età >40 anni, e documentata risposta cardioinibitoria spontanea durante monitoraggio (livello di evidenza B).
- 3.** La stimolazione cardiaca può essere indicata nei pazienti con risposta cardioinibitoria evocata al tilt-test e affetti da ricorrenti, frequenti, non prevedibili episodi sincopali, laddove una terapia alternativa abbia dimostrato la sua inefficacia (livello di evidenza C).

Tabella 1.2.8. Indicazioni all'impianto di PM in pazienti con sincope neuro-mediata

M. Lunati, M. Santini, M. G. Bongiorno, G. Boriani, R. Cappato, D. Corrado, A. Curnis, M. Di Biase, S. Favale, L. Padeletti, R. Pedretti, A. Proclemer, R. Ricci, P. Spirito, G. Vergara, Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca, defibrillatori automatici e loop recorder, update 2011.

1.3 Complicanze dell'elettrostimolazione

Con l'ampliarsi delle indicazioni cliniche all'impianto dei dispositivi elettronici cardiovascolari impiantabili (CIED), si è registrato un incremento notevole degli impianti, destinati a pazienti sempre più anziani e con multiple comorbidità, con un parallelo aumento anche degli eventi avversi correlati.

In base alla tipologia, le complicanze possono essere distinte in: *chirurgiche* (correlate alla procedura di impianto) e *non chirurgiche* (dovute a malfunzionamento hardware/software del dispositivo).

In base all'evoluitività, in *acute* o *croniche*.

In base alle modalità di insorgenza, in *precoci* o *tardive*.

In base alla sede interessata, in complicanze del *sistema tasca-generatore*, degli *elettrocatereteri* o del *sistema venoso*.

Complicanze acute

Le complicanze acute sono sostanzialmente collegate all'atto chirurgico.⁵⁰ La loro incidenza è stimata intorno al 4-5% ed è in genere maggiore in presenza di operatori inesperti e di più di due elettrocatereteri impiantati.^{51,52}

Accesso venoso

Generalmente, le complicanze legate all'accesso venoso sono dovute al tentativo di accesso diretto in vena succlavia. L'incidenza, tuttavia, è strettamente legata all'esperienza dell'operatore, all'approccio eseguito (puntura extratoracica o intratoracica) e all'anatomia del paziente.

- **Pneumotorace**

È una complicanza non infrequente (1.5-2%) ed è dovuto all'involontaria puntura della cupola pleurica. L'incidenza è maggiore in pazienti enfisematosi, scarsamente collaboranti, con pregresse fratture clavicolari o alterazione dei normali rapporti costo-clavicolari.

In genere è asintomatico e non richiede trattamento, andando incontro a riassorbimento spontaneo. In alcuni casi, tuttavia, si associa a sintomi come dolore toracico, tosse, dispnea e, se esteso a più del 10% del campo polmonare, può richiedere evacuazione mediante drenaggio toracico.⁵²

- Emotorace

Si tratta di una complicanza molto meno frequente, dovuta a sanguinamento della succlavia o al danno dell'adiacente arteria, più spesso in pazienti con diatesi emorragica.

In caso di puntura dell'arteria si interviene con un'adeguata compressione loco-regionale; in caso di lacerazione è raccomandata l'esecuzione di un'immediata angiografia selettiva con eventuale riparazione chirurgica o endovascolare.^{53,54}

Se il paziente è sintomatico, l'emotorace va necessariamente evacuato.

- Embolismo gassoso

Può essere determinato dal posizionamento dell'introduttore in una vena centrale, dopo aver rimosso il dilatatore e prima di introdurre il catetere, a seguito della pressione negativa inspiratoria intratoracica.

La diagnosi avviene mediante la visualizzazione diretta di bolle nel sistema venoso o nelle sezioni cardiache destre.

Generalmente asintomatico, l'embolismo può causare eccezionalmente compromissione emodinamica e richiedere ossigenoterapia, aspirazione e supporto inotropo.

Elettrocateri

In fase acuta, le complicanze legate agli elettrocateri sono generalmente dovute alla dislocazione precoce o al loro danneggiamento durante la manipolazione in fase di posizionamento.

- Aritmie

Durante la manipolazione e il posizionamento degli elettrocateri si possono scatenare tachiaritmie e bradiaritmie.

Le bradiaritmie sono generalmente conseguenti a reazioni vagali, all'uso eccessivo di anestetico, oppure al trauma diretto del sistema di conduzione atrioventricolare. Spesso per la risoluzione sono sufficienti la stimolazione transcutanea, l'atropina o l'isoproterenolo.

Le tachiaritmie sopraventricolari e ventricolari sono invece di solito la conseguenza di una stimolazione meccanica del miocardio, con guide o cateteri, raramente sono sostenute e molto spesso si risolvono con lo spostamento dello stesso.

Talvolta, nel post-impianto, l'insorgenza di tachiaritmie può essere la spia di una dislocazione precoce dell'elettrocattetero.⁵⁰

- Perforazione

La perforazione cardiaca è una delle complicanze più terribili dell'impianto di elettrocatteteri. Tale evenienza è più frequente qualora si ricorra ad elettrocatteteri a fissazione attiva che, a fronte di una maggiore stabilità, sono responsabili di un maggiore traumatismo delle strutture cardiache.

Uno studio recente pubblicato su *Europace* ha valutato l'incidenza di tale complicanza: a maggior rischio sono i pazienti più anziani di sesso femminile o in cui l'elettrocattetero ventricolare destro sia posizionato in sede apicale.⁵⁵

La perforazione cardiaca è un'evenienza che si manifesta generalmente in acuto, durante la manipolazione o nelle prime 24 ore dall'impianto. Tuttavia, esiste la possibilità di perforazioni subacute, che possono cioè manifestarsi a 1-30 giorni dall'impianto, o tardive, a più di 30 giorni.

La perforazione deve essere sospettata ogniqualvolta il paziente lamenti un dolore toracico improvviso o sintomi come tachicardia e dispnea o in presenza di compromissione emodinamica, in caso di tamponamento cardiaco.

Innalzamento della soglia di stimolazione o sensing, stimolazione diaframmatica, avanzamento dell'elettrocattetero oltre l'ombra cardiaca all'esame radiografico e presenza di versamento pericardico all'ecocardiogramma, sono altri elementi che devono far sospettare una perforazione.

- Danno valvolare

Durante il posizionamento dell'elettrocattetero si può osservare intrappolamento a livello dell'apparato valvolare o sottovalvolare. In genere la trazione manuale risulta efficace nel disimpegno. Danni acuti alla tricuspide sono riportati come casi aneddotici.⁵⁰

Tasca di alloggiamento e generatore

- Ematoma

L'ematoma della tasca di alloggiamento è una complicanza piuttosto comune, che si verifica nel 4-5% dei casi, in genere come conseguenza di un'emostasi inadeguata o di un sanguinamento a livello del sito di ingresso venoso. Il rischio è

maggiore in particolare nei pazienti in terapia antiaggregante o terapia anticoagulante orale.

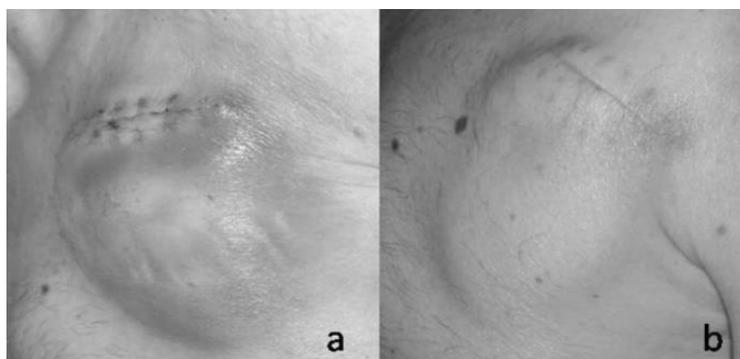


Figura 1.3.1. a) vistoso ematoma non dolente successivo alla sostituzione di defibrillatore impiantabile in portatore di protesi valvolare aortica meccanica; b) lo stesso paziente senza alcun intervento a distanza di 1 mese.

E' sconsigliato il drenaggio o la spremitura dell'ematoma per il rischio infettivo e per il rischio di riapertura della ferita. Possono essere utili medicazioni compressive della tasca, meno utile l'impiego di ghiaccio, tranne in caso di aumento delle dimensioni.

La valutazione della riduzione o della sospensione temporanea della terapia anticoagulante è delicata e deve essere posta considerando le dimensioni dell'ematoma ed il rischio embolico del paziente. Nei casi più severi può essere utile una valutazione dell'emocromo.

Nella maggior parte dei casi l'ematoma si assorbe nel giro di alcuni giorni e talvolta di qualche settimana. Nell'1% dei casi, invece, la presenza di una raccolta importante, in progressione, dolente, richiede la revisione dell'impianto con evacuazione chirurgica.⁵⁶

- **Connessioni**

La presenza nell'immediato post-impianto di alterate impedenze sugli elettrocateri, difetti di sensing o di pacing intermittenti, inducono in genere il sospetto dell'inadeguata connessione degli elettrocateri al generatore. La conferma diagnostica richiede la revisione chirurgica.⁵⁰

Complicanze tardive

Le complicanze tardive, per lo più rappresentate da infezioni a carico del sistema impiantato o da malfunzionamento dello stesso, si verificano più frequentemente dopo procedure di reintervento (sostituzione di generatore, *upgrading* di elettrocatteteri), rispetto all'impianto de novo, a causa dei tempi procedurali più lunghi e della ridotta vascolarizzazione locale per fibrosi reattiva.⁵⁷⁻⁵⁹

Sistema venoso

- Trombosi

La trombosi occlusiva o sub occlusiva del sistema venoso, con comparsa di edema dell'arto omolaterale, costituisce una complicanza piuttosto frequente, riscontrata nel 10-30% degli impianti.^{60,61}

Interessa più frequentemente la porzione succlavio-anonima, ma può osservarsi in tutti i distretti ed evolvere fino allo sviluppo di una sindrome della vena cava superiore.

L'occlusione trombotica si sviluppa come conseguenza del trauma meccanico, con una frequenza relativamente più alta nei soggetti con infezione del device.⁶²

Le forme acute sono rare e necessitano di terapia anticoagulante.

Le forme croniche sono spesso asintomatiche, grazie allo sviluppo di circoli venosi collaterali; queste possono tuttavia rendere problematiche le procedure di *upgrading*, soprattutto quando l'occlusione interessa la vena cava superiore.

Elettrocatteteri

- Dislocazione

La dislocazione degli elettrocatteteri è sicuramente la complicanza più frequente in post-dimissione e si verifica nel 2-3% dei casi.

La dislocazione del catetere atriale è più facile, specialmente se il catetere è sottile, in tensione, se non è stato ben avvitato o se le camere destre sono particolarmente dilatate, mentre la dislocazione del catetere ventricolare è un evento meno comune.

Le prime settimane dopo l'intervento costituiscono il momento più critico, rappresentando una fase di consolidamento della reazione fibrotica lungo il decorso degli elettrocatteteri internamente al sistema cardiovascolare.

Mediante la fluoroscopia è possibile osservare un catetere flottante all'interno delle camere cardiache: le soglie di stimolazione e sensing non sono stabili e l'impedenza sale notevolmente.

Una microdislocazione deve essere sempre sospettata in caso di improvviso aumento delle soglie, anche se lo spostamento non è macroscopicamente evidente.

Una situazione particolare è la cosiddetta *sindrome di Twiddler*, dovuta a manipolazione volontaria o involontaria del generatore che provoca una torsione dell'intero sistema di pacemaker, con conseguente dislocazione degli elettrocateteri e retrazione degli stessi all'interno della tasca di alloggiamento, fino a possibile rottura.⁶³

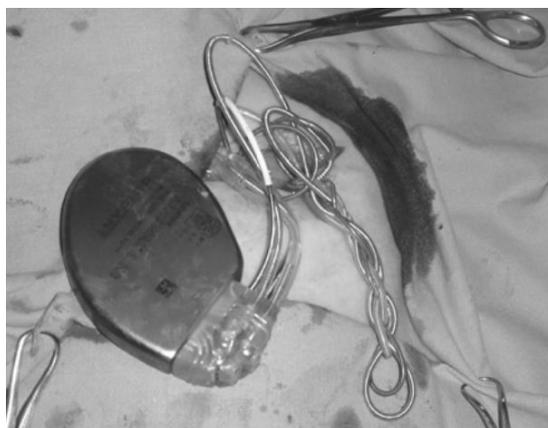


Figura 1.3.2. Sindrome di Twiddler.

M.G. Bongiorno, A. Di Cori, E. Soldati, G. Zucchelli, L. Segreti, G. Solarino, R. De Lucia, D.Sergi U.O. di Malattie Cardiovascolari II, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa. Il rischio iatrogeno connesso all'impianto di pacemaker e defibrillatori. (G Ital Cardiol 2009; 10 (6):395-406)

- Alterazione della soglia di stimolazione/sensing

Il processo infiammatorio, che si verifica nella fase postoperatoria, spiega nella maggior parte dei casi il frequente e precoce incremento della soglia di stimolazione.

La presenza di un corpo estraneo all'interno del sistema venoso e nel miocardio determina infatti una risposta infiammatoria seguita da fibrosi reattiva a livello dell'interfaccia punta-endocardio e lungo il decorso dell'elettrocatetere. Nei casi peggiori è possibile osservare blocchi completi in un'uscita, fino a perdita della stimolazione.

Il fenomeno, che interessa sia la soglia di stimolazione che quella di sensing, può iniziare entro pochi giorni a livello dell'atrio e risolversi nel giro di 6-8 settimane; a

livello del ventricolo l'innalzamento della soglia è di poco più tardivo e si risolve dopo 3-6 mesi. Per tale motivo è opportuno programmare, alla dimissione, una energia di stimolazione e di sensing con un elevato fattore di sicurezza rispetto alle soglie rilevate.

L'innalzamento della soglia è lieve nel caso siano usati cateteri a emissione di steroidi.

- Frattura e/o perdita di isolamento

Questo evento è generalmente la conseguenza di un danneggiamento dell'elettrocattetero, che può essere dovuto sia ad un evento traumatico che al deterioramento del materiale.

L'evento traumatico può riguardare qualsiasi punto del decorso dell'elettrocattetero e può essere dovuto a traumi esterni o a traumi subiti durante la manipolazione in fase di impianto, in seguito a stress meccanici o compressioni dovute a spazio anatomico ristretto tra clavicola e prima costa.

Il malfunzionamento dell'elettrocattetero da deterioramento è legato alle caratteristiche costruttive e al materiale utilizzato; generalmente si verifica col passare degli anni.⁵⁰

Tasca di alloggiamento e generatore

- Interferenze

Le interferenze sono correnti di origine extracardiaca che interferiscono con i circuiti di sensing o di stimolazione del pacemaker.

Possono essere di natura endogena, cioè provenienti dal paziente stesso, o di natura esogena, provenienti dall'esterno.

Le risposte dei dispositivi sono estremamente variabili ed imprevedibili, potendo includere il reset (cioè la riprogrammazione su parametri nominali), la scarica precoce, l'inibizione della stimolazione, il danno permanente delle funzioni di pacing/sensing, ecc.

- Malfunzionamento del generatore

Il malfunzionamento del generatore può essere causato da problematiche dovute sia alla componente hardware che alla componente software.

- Migrazione

Per migrazione si intende il movimento del dispositivo attraverso i tessuti circostanti. Il meccanismo fisiopatologico non è ben chiaro: è stato ipotizzato che il peso del dispositivo crei uno stato sub- infiammatorio dei tessuti circostanti, con cicli di lisi e neoformazione fibrotica e conseguente migrazione. La progressiva lassità dei tessuti, l'eventuale attività fisica o traumi possono accelerare l'evento.

La migrazione avviene generalmente in direzione infero-laterale, per le tasche prepettorali, e lateralmente verso il cavo ascellare, per le tasche subpettorali.

Generalmente questa complicanza non richiede un reintervento, a meno che non si presentino ulteriori complicanze come il dolore loco regionale (per migrazione in cavo ascellare o in sede deltoideo-pettorale) o in caso di erosioni cutanee.⁶⁴

- Dolore

Nella fase postoperatoria è del tutto normale il persistere di una leggera *dolentia* e dolorabilità a livello della ferita chirurgica, fenomeno che tende a risolversi nel giro di pochi giorni. Se il dolore persiste oltre la fase di guarigione della ferita, occorre prendere in considerazione la possibilità di confezionare una nuova tasca di alloggiamento. Il dolore "cronico" nella sede di impianto non è fisiologico e può essere dovuto a infiammazione locale, intrappolamento di un nervo periferico, danno muscolo-scheletrico.

- Erosione

La progressiva perdita dell'integrità cutanea può determinare l'esteriorizzazione del dispositivo. Si tratta di una complicanza ormai rara, più frequente in passato per l'utilizzo di apparecchi voluminosi. Fattori promuoventi possono essere traumi, sfregamenti locali continuativi, dimagrimenti importanti, ipoperfusione loco-regionale, per esempio in seguito a reazione fibrosa importante con compressione dei vasi sottocutanei, oppure erronea localizzazione della tasca di alloggiamento. La posizione ideale del generatore è al di sotto del sottocute e al di sopra del muscolo grande pettorale per gli impianti prepettorali, medialmente tra i muscoli grande e piccolo pettorale per gli impianti sottopettorali; in questo modo il dispositivo può spostarsi all'interno dello strato fasciale, senza il rischio di fuoriuscire. Quando invece la tasca viene erroneamente realizzata troppo in superficie, o quando il tessuto adiposo del paziente è troppo sottile, è frequente osservare assottigliamento della cute (pre-erosione), con arrossamento,

infiammazione, adesione della capsula, fino all'esteriorizzazione (erosione) con contaminazione batterica.

Una diagnosi tempestiva consente di intervenire prima che la tasca sia erosa, riuscendo a conservarne l'asetticità e a confezionare una nuova tasca ispilateralmente; una volta avvenuta l'erosione, invece, occorre trattare la tasca al pari di un'infezione locale, rimuovendo il dispositivo e posizionandolo in un altro sito.⁵⁰



Figura 1.3.3. Erosione cutanea con fistolizzazione del generatore.

M.G. Bongiorno, A. Di Cori, E. Soldati, G. Zucchelli, L. Segreti, G. Solarino, R. De Lucia, D.Sergi U.O. di Malattie Cardiovascolari II, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa. Il rischio iatrogeno connesso all'impianto di pacemaker e defibrillatori. (G Ital Cardiol 2009; 10 (6):395-406)

- **Infezione**

L'infezione dell'apparato di elettrostimolazione cardiaca rappresenta una complicanza particolarmente temibile, che può avere un pesante impatto sulla prognosi se non trattata adeguatamente.⁶⁵

L'incidenza è notevolmente variabile e oscilla tra lo 0.5% e il 12.6%.⁶⁶

I germi più comunemente coinvolti sono i Gram positivi (*S. epidermidis*, *S. Aureus* più di rado), meno i Gram negativi e i miceti.⁵⁰

Il fattore che conferisce agli stafilococchi la capacità di colonizzare il materiale protesico dei device è rappresentato dalle adesine, strutture di natura proteica e polisaccaridica che consentono ai germi di rimanere stabilmente adesi alle superfici del dispositivo.

Grazie alle adesine, gli stafilococchi sono anche in grado di formare il *biofilm*, cioè un'aggregazione di batteri contraddistinta dalla secrezione di una matrice adesiva e protettiva, resistente al sistema immunitario degli ospiti e agli antibiotici.

Fattori di rischio per le infezioni dei dispositivi impiantabili sono tutte quelle affezioni che comportano uno stato di immunosoppressione, come diabete mellito, insufficienza renale cronica, terapia protratta con steroidi e/o immunosoppressori, patologie neoplastiche, ecc. Altri fattori di rischio sono la presenza di ematoma della tasca, che costituisce un ottimo substrato per la crescita batterica, il numero di elettrocateri impiantati, la sostituzione o la revisione del device rispetto al primo impianto.

La porta d'ingresso principale dell'infezione è rappresentata dalla cute del paziente, con contaminazione al momento della manipolazione chirurgica. Se l'agente patogeno non è particolarmente virulento (come nel caso di *S. epidermidis*) e i tessuti sono integri, è probabile che l'organismo riesca a controllare l'infezione, eradicando il patogeno. In presenza di una forte carica batterica o di agenti virulenti, soprattutto in condizioni di scarsa vascolarizzazione locale (come avviene per esempio in caso di reinterventi), è possibile che il sistema immunitario non riesca a controllare il processo infettivo.

Meno frequentemente l'infezione si verifica per diffusione metastatica in seguito a batteriemia, soprattutto da *S. Aureus*, proveniente da un focolaio di infezione a distanza, con successiva colonizzazione degli elettrocateri e del generatore.

Le complicanze infettive possono manifestarsi con localizzazioni extravascolari (sistema tasca-generatore), intravascolari (cateri) o combinate.

Nella maggioranza dei casi sono localizzate a livello della tasca di alloggiamento, con segni di flogosi locale come tumefazione, eritema, dolore, talora associati a formazione di ascessi, che possono evolvere in processi di fistolizzazione; meno frequentemente si possono osservare erosioni, con deiscenza degli elettrocateri o decubito esposto del pacemaker. In questi casi sono normalmente assenti febbre e segni di interessamento sistemico. Da un punto di vista clinico-evolutivo, l'infezione locale ha un andamento cronico; tuttavia, non è possibile escludere che l'infezione a livello della tasca possa estendersi per contiguità alla porzione intravascolare del catetere, configurando un quadro di vera e propria endocardite su

protesi, con una mortalità che può raggiungere il 60%. In ogni caso, il trattamento deve essere radicale e quanto mai tempestivo.^{50,67,68}

Gli elettrocatereri, per la presenza di un lume cavo e per la porosità dell'isolante, rappresentano un ottimo terreno di colonizzazione batterica. Inoltre, a differenza del generatore che è facilmente sostituibile, essi rappresentano la parte "fissa" del sistema.

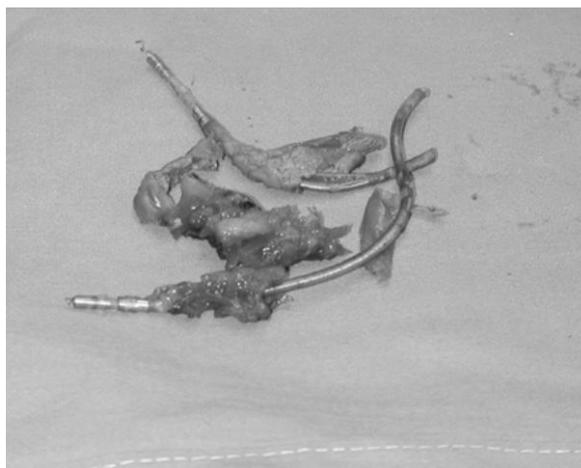


Figura 1.3.4. Grossolane vegetazioni su cateteri rimossi chirurgicamente.

M.G. Bongiorni, A. Di Cori, E. Soldati, G. Zucchelli, L. Segreti, G. Solarino, R. De Lucia, D. Sergi
U.O. di Malattie Cardiovascolari II, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa.

Il rischio iatrogeno connesso all'impianto di pacemaker e defibrillatori. (G Ital Cardiol 2009; 10 (6): 395-406)

L'infezione degli elettrocatereri, interessando il sistema intravascolare, determina uno stato di sepsi. Si può verificare per via metastatica, a partenza da un focolaio infettivo a distanza, oppure in seguito a una contaminazione per contiguità, con formazione di vegetazioni di dimensioni variabili lungo tutto il decorso dell'elettrocaterere, dal sito di ingresso fino in ventricolo destro, con frequenti aderenze intracardiache. In questi casi la manifestazione principale è la febbre di tipo settico, ma non raramente si possono avere quadri più sfumati e subdoli, che possono causare ritardo della diagnosi, specie negli anziani.

Multiple emocolture dovrebbero essere inviate durante gli accessi febbrili, per l'identificazione dell'agente patogeno. In casi particolari si dovrebbero includere colture tissutali per germi di più raro riscontro, come *Legionella*, *Chlamydia*, addirittura funghi e micobatteri.

L'ecocardiografia transesofagea rappresenta l'indagine più sensibile nell'individuare vegetazioni lungo gli elettrocateri o nelle camere cardiache e nell'evidenziare un eventuale coinvolgimento valvolare.

In accordo con le attuali linee guida, la rimozione degli elettrocateri in caso di sepsi è obbligatoria in tutti i pazienti, pure in quelli anziani o con elevato rischio procedurale (classe Ia).⁶⁹

Fondamentale è anche la terapia antibiotica, possibilmente mirata sulla base dell'antibiogramma.

Non esistono ad oggi linee guida chiare riguardo il *timing* del reimpianto, ma generalmente esso viene eseguito dopo almeno 48 ore di completa apiressia.

La coltura del materiale espantato può permettere una corretta diagnosi eziologica e consentire una terapia mirata.⁵⁰

1.4 Nuovi dispositivi di stimolazione senza fili

Per oltre mezzo secolo la stimolazione cardiaca elettrica si è avvalsa di dispositivi costituiti da un generatore impiantato chirurgicamente sottocute, connesso a uno o più elettrocateri transvenosi che trasmettono l'impulso al miocardio. Nonostante questi device siano efficaci, approssimativamente 1 paziente su 8 presenta delle complicanze precoci.⁷⁰ Le complicanze possono riguardare la tasca sottocutanea, con possibile sviluppo di infezioni o ematomi, oppure possono essere correlate all'inserzione degli elettrocateri, con comparsa di pneumotorace, emotorace, dislocazione o rottura degli elettrocateri, ostruzione vascolare o infezioni, incluse setticemia ed endocarditi.

I primi sforzi verso la progettazione di sistemi di stimolazione cardiaca senza fili impiantabili per via percutanea risalgono agli anni '70, ma solo recentemente la tecnologia ha consentito un'applicazione clinica sull'uomo.⁷¹ L'obiettivo è quello di ridurre le complicanze che possono portare a rimozione del pacemaker, ospedalizzazione o morte.

Grazie ai progressi della tecnologia sono stati sviluppati sistemi di stimolazione cardiaca miniaturizzati, in cui il generatore d'impulsi e gli elettrodi di sensing e pacing sono contenuti in una singola unità totalmente intracardiaca, eliminando la presenza di elettrocateri convenzionali e la necessità di una tasca sottocutanea (*pacemaker leadless*).

Ad oggi sono disponibili per l'impianto nell'uomo due dispositivi con tali caratteristiche: il *Nanostim LCP* (Leadless Cardiac Pacemaker - St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnesota) e il *Micra TPS* (Transcatheter Pacing System) (Medtronic, Inc. Minneapolis, Minnesota).

Vi è infine un terzo dispositivo di stimolazione cardiaca leadless, il *WiCS*, che trova indicazione nei pazienti con scompenso per la terapia di resincronizzazione cardiaca, ma che risulta essere tuttavia un sistema ibrido, come spiegato successivamente.

Il pacemaker WiCS

Il sistema WiCS (Wireless Cardiac Stimulation; EBR System) è stato progettato per la stimolazione elettrica del ventricolo sinistro, nei pazienti con scompenso cardiaco.

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) viene normalmente eseguita attraverso il posizionamento di elettrocateri nel ventricolo sinistro tramite accesso transvenoso, sfruttando rami tributari del seno coronarico.

L'inserimento è condizionato da diversi fattori, tra cui l'anatomia del sistema venoso, l'accessibilità del seno coronarico, la stabilità degli elettrocateri e l'assenza di stimolazione frenica.⁷²

Diversi autori hanno dimostrato come la risposta individuale alla terapia di resincronizzazione cardiaca sia variabile, sottolineando come il sito di stimolazione nel ventricolo sinistro sia il maggiore determinante della risposta emodinamica.^{73,74}

Mentre la terapia di resincronizzazione cardiaca convenzionale presenta diversi limiti, tra cui l'anatomia della vena coronarica, il tasso di non-responder e la procedura di *up-grading* che richiede il cambiamento completo del sistema, il pacemaker WiCS consente la stimolazione endocardica del ventricolo di sinistra senza elettrocateri, attraverso la conversione di energia ad ultrasuoni in energia elettrica. Il dispositivo WiCS supera i problemi dei tradizionali pacemaker per la CRT sfruttando i progressi nel campo della microelettronica.

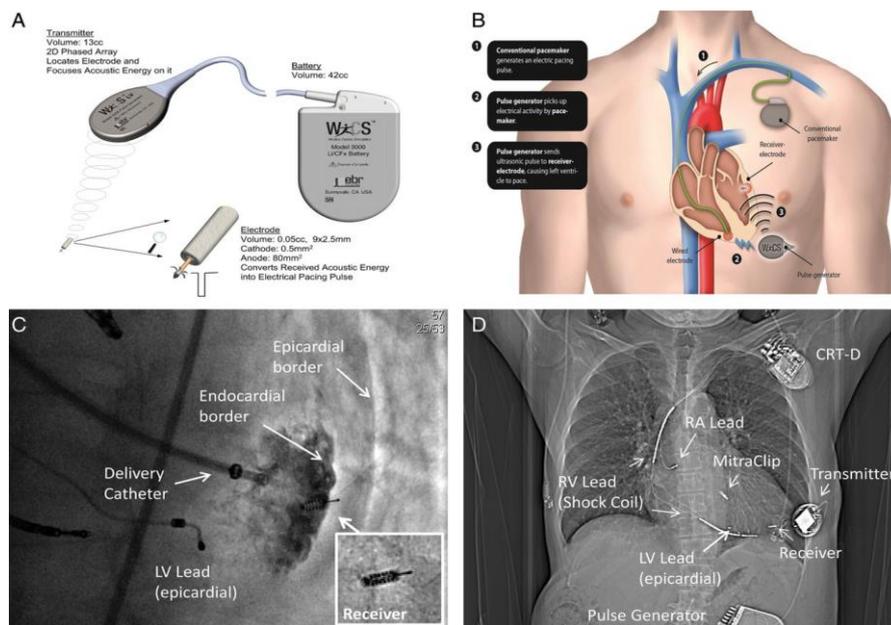


Figura 1.4.1. Sistema WiCS-LV. A) I trasduttori piezoelettrici trasmettono ultrasuoni, l'energia meccanica viene poi convertita in energia elettrica. L'elettrodo viene attaccato all'endocardio del ventricolo di sinistra attraverso delle punte di ancoraggio. B) Il dispositivo WiCS-LV è co-impiantato con un altro pacemaker, ICD o dispositivo CRT. Viene fornita così una stimolazione bi ventricolare rilevando l'impulso elettrico trasmesso al ventricolo destro dal dispositivo co-impiantato e generando ultrasuoni che vengono convertiti in energia elettrica dal pacemaker nel ventricolo sinistro. C) Sotto guida fluoroscopica, utilizzando un mezzo di contrasto radiopaco, il sistema di trasporto raggiunge il ventricolo di sinistra e l'elettrodo è ancorato al tessuto. L'iniezione di mezzo di contrasto in questa immagine illustra l'attacco dell'elettrodo, che è chiaramente oltre il bordo endocardico. D) RX torace e addome, che mostra il pacemaker CRT nella regione sottoclaveare sinistra, gli elettrocateri nell'atrio di destra e nel ventricolo di destra, l'elettrocateretere nel ventricolo di sinistra. Nell'immagine è anche mostrato il trasmettitore WiCS, il ricevitore e la batteria del generatore di impulsi.⁷⁵

Il sistema di stimolazione è composto da:

- pacemaker cardiaco, impiantato all'interno del ventricolo sinistro nella posizione desiderata, fissato all'endocardio tramite delle punte di ancoraggio;
- batteria esterna;
- trasmettitore esterno che genera ultrasuoni.

Il sistema WiCS funziona in combinazione con un convenzionale pacemaker, ICD o dispositivo CRT impiantato nel ventricolo destro, fornendo una stimolazione biventricolare ai pazienti con dispositivi preesistenti, senza necessità di riposizionamento o revisione degli stessi. **(Figura 1.4.1B)**

Un trasmettitore impiantato per via sottocutanea in corrispondenza del secondo spazio intercostale genera energia acustica a frequenze ultrasonore (ultrasuoni). Un piccolo elettrodo ricevitore, posto sul pacemaker impiantato sull'endocardio del ventricolo sinistro, riceve e converte l'energia acustica in energia di stimolazione elettrica trasferita tra catodo e anodo. **(figura 1.4.1A)**.

Il trasmettitore utilizza la forma del fascio, in maniera simile ad un sistema di imaging a ultrasuoni, per dirigere efficacemente l'energia acustica all'elettrodo impiantato. Il trasmettitore può variare sia l'intensità che la durata di rilascio dell'energia acustica e, come un pacemaker tradizionale, può controllare il voltaggio e l'ampiezza dell'impulso.⁷⁵

Il sistema rileva il segnale di stimolazione dal ventricolo destro usandolo come trigger per la stimolazione del ventricolo sinistro. Il ritardo di stimolazione tra il ventricolo destro e il sinistro è di circa 3 ms, per cui la stimolazione è sostanzialmente simultanea. Nei casi in cui è presente una stimolazione atriale destra, questa viene rilevata dal sistema ma è discriminata elettronicamente dagli stimoli provenienti dal ventricolo destro, in modo che solo il rilevamento di segnali provenienti dal ventricolo destro possa innescare la stimolazione del sinistro.

La sicurezza e l'efficacia del sistema WiCS-LV sono state analizzate nel *Wireless Stimulation Endocardially for CRT (WiSE-CRT) study*, uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale, per il quale era previsto l'arruolamento di oltre 100 pazienti, distribuiti tra 12 diversi centri in Europa. Tuttavia, soltanto 17 pazienti sono stati arruolati per lo studio e di questi solamente 13 sottoposti ad impianto. Il verificarsi di tre versamenti pericardici durante la procedura, complicanza che in un caso ha portato a morte del paziente, ha determinato la sospensione anticipata dell'arruolamento per la sperimentazione.

I pazienti appartenenti alla popolazione di studio dovevano soddisfare i criteri di inclusione, con indicazione alla CRT tradizionale sulla base delle linee guida ESC/EHRA.

I pazienti sono stati poi suddivisi in 3 gruppi:

- pazienti nei quali il tentativo di impianto di pacemaker per CRT era fallito, indicati come “non trattati”;
- pazienti con un dispositivo CRT precedentemente impiantato che non hanno mostrato nessun cambiamento o peggioramento dei sintomi o della classe funzionale NYHA dopo 6 mesi di trattamento, indicati come “non responder”;
- pazienti con pacemaker o ICD impiantati precedentemente che incontravano le indicazioni per la CRT, indicati come “aggiornamento”.

Gli obiettivi primari dello studio erano la valutazione della performance e della sicurezza.

La valutazione della sicurezza era basata sull'assenza di eventi avversi e complicanze maggiori correlate al dispositivo e/o alla procedura, nel periodo peri-operatorio e ad un mese dall'impianto.

La valutazione della performance era basata sulla dimostrazione di stimolazione biventricolare su un'analisi elettrocardiografica a 12 derivazioni.

Gli obiettivi secondari di performance e sicurezza sono stati valutati a 6 mesi.

Tutti i pazienti hanno mantenuto una terapia medica ottimale per il trattamento dello scompenso cardiaco per tutta la durata dello studio, secondo le indicazioni cliniche previste dalle linee guida ESC e il giudizio dello sperimentatore.

Lo studio *WiSE-CRT* ha dimostrato la possibilità di una terapia di resincronizzazione cardiaca sfruttando la tecnologia senza fili, con un significativo miglioramento dello stato di salute e un aumento della frazione di eiezione in pazienti in cui la CRT tradizionale non può essere applicata o non ha mostrato benefici. La procedura di impianto del dispositivo non ha mostrato dei margini accettabili di sicurezza e deve essere migliorata per ridurre al minimo il rischio di versamento pericardico.

I risultati sono stati promettenti nonostante il campione ridotto, tuttavia sono necessari ulteriori studi per descrivere definitivamente la sicurezza e le prestazioni del sistema.⁷⁶

Il pacemaker Nanostim

Il primo sistema completamente impiantabile nel ventricolo destro, senza elettrocateri e con batteria incorporata, è diventato realtà nel 2012 con l'introduzione del pacemaker Nanostim™.

I pacemaker *leadless* attualmente disponibili sono adatti per pazienti con indicazione alla stimolazione monocamerale con modalità VVIR.

Anche se notevolmente più piccoli rispetto ai sistemi convenzionali di stimolazione, la longevità prevista è di circa 10 anni, paragonabile a quella di un pacemaker tradizionale. Questo è possibile ottimizzando il consumo energetico e l'interfaccia elettrodo/tessuto.

Nel caso di esaurimento della batteria, la rimozione del pacemaker leadless può essere superflua; in alternativa si potrebbe impiantare semplicemente un dispositivo aggiuntivo, lasciando in sede il preesistente.

Come questo influirà sulla funzione cardiaca e quanti dispositivi aggiuntivi possano essere impiantati, resta tuttavia da determinarsi.⁷⁷



Figura 1.4.2. Il pacemaker Nanostim

Diversamente dai pacemaker convenzionali, il Nanostim Leadless Cardiac Pacemaker (LCP) risiede interamente all'interno del cuore, senza la necessità di creare una tasca sottocutanea chirurgica né di utilizzare elettrocateri. In questo modo si riduce il rischio di complicanze legate ad infezioni a livello dell'incisione o a malfunzionamenti dell'elettrocaterete.

Il pacemaker Nanostim ha una lunghezza di 42 mm, con un diametro massimo di 5.99 mm. L'estremità distale presenta un'elica non retraibile a rilascio di steroidi (desametasone sodio fosfato) che, con una singola rotazione, fissa il device all'endocardio del ventricolo di destra. La profondità massima di penetrazione nel tessuto del sistema di ancoraggio è di 1.3 mm.

Il sensing, il pacing e la comunicazione con il programmatore esterno avvengono attraverso l'elettrodo distale posizionato al centro dell'elica di ancoraggio, mentre l'estremità prossimale del dispositivo è stata progettata per permetterne il trasporto e il recupero.

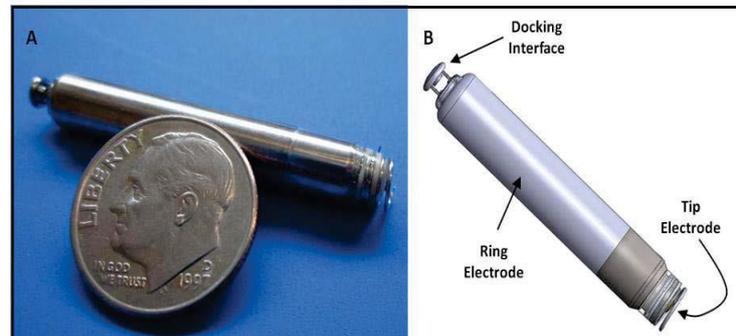


Figura 1.4.3. Il pacemaker Nanostim.

Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, et al. Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial. *Circulation* 2014; **129**(14): 1466-71.

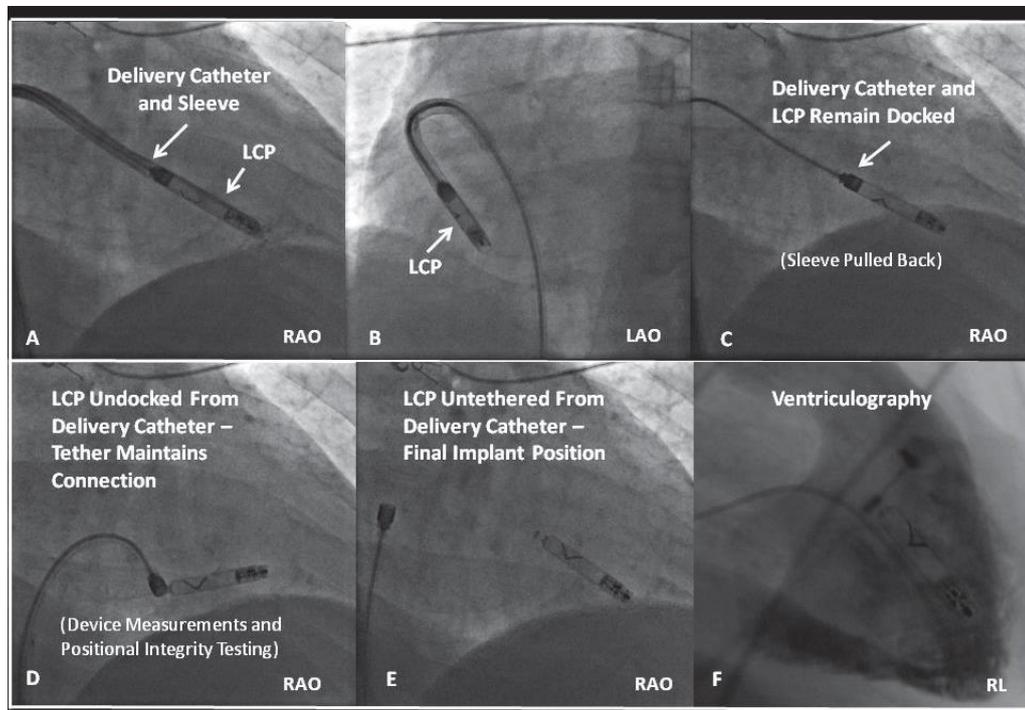


Figura 1.4.4. Procedura di impianto del pacemaker Nanostim.

Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, et al. Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial. *Circulation* 2014; **129**(14): 1466-71.

L' impianto avviene mediante una procedura minimamente invasiva, sotto la guida di immagini fluoroscopiche (**Figura 1.4.4**) Un introduttore di 30 cm 18 Fr viene inserito nella vena femorale (più frequentemente nella vena femorale destra), il device viene trasportato fino al ventricolo di destra attraverso un catetere flessibile, all'interno di un manicotto estensibile che protegge l'elica di fissaggio. Una volta raggiunta la sede d'impianto, la rotazione del pacemaker consente di avvitare l'elica all'endocardio; si procede quindi sganciando l'LCP dal catetere e mantenendo come unico collegamento tra i due un filo di sicurezza, per consentire all'apparecchiatura di eseguire le misurazioni e per valutare la stabilità del dispositivo senza la pressione esercitata dal catetere.⁷⁸

Se necessario, è possibile riposizionare il pacemaker e persino rimuoverlo in un secondo tempo. Quando si rende necessario sostituire l'LCP (in genere dopo otto anni o più), il nuovo impianto viene eseguito con le stesse modalità.

Nella maggior parte dei casi, la procedura viene eseguita in anestesia locale: vengono somministrati un sedativo e un farmaco per anestetizzare la regione inguinale. Complessivamente, la procedura dura un'ora circa, talvolta meno. Al termine dell'intervento, viene applicato uno speciale bendaggio a livello dell'accesso venoso, nella regione inguinale, quindi il paziente viene trasferito in una sala risveglio fino a quando l'équipe medica ritenga che possa essere dimesso.

La **figura 1.4.5** mostra l'RX torace in cui si vede l'impianto definitivo

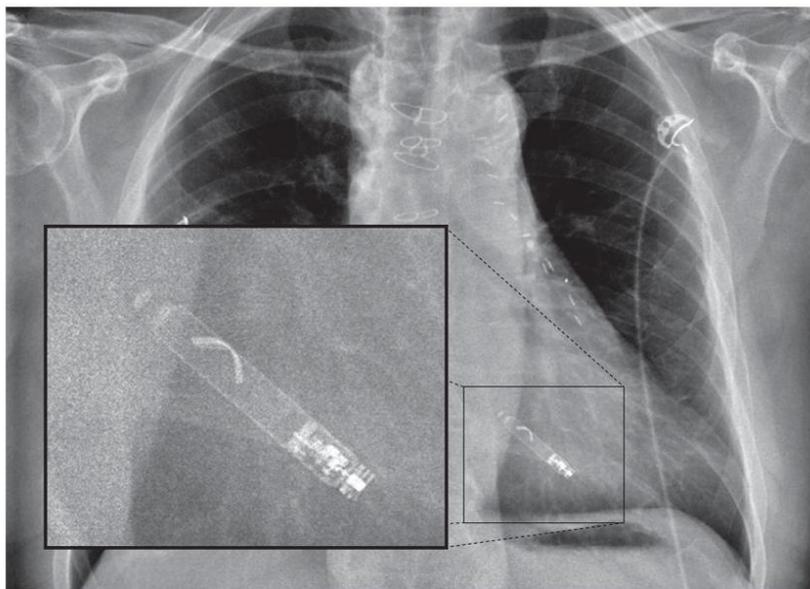


Figura 1.4.5. RX torace, in cui si vede il pacemaker Nanostim impiantato nel ventricolo di destra.
Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, et al. Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial. *Circulation* 2014; **129**(14): 1466-71.

Il dispositivo presenta una testina di programmazione che gli permette di comunicare con il programmatore attraverso un ECG di superficie. Il programmatore visualizza l'ECG del paziente e lo stato dell'LCP impiantato, ed invia i comandi per modificare le impostazioni dei parametri di stimolazione.

I valori di programmazione ottimali sono di 2,5 V per il pacing e di 2 mV per il sensing. La longevità della batteria è di 8.4 anni con stimolazione al 100% e di 12.4 anni con stimolazione al 50%.

L'affidabilità del pacemaker Nanostim è stata dimostrata nello studio *LEADLESS*, uno studio multicentrico, prospettico, non randomizzato, a braccio singolo, per la valutazione della sicurezza e della performance clinica del primo pacemaker leadless completamente impiantabile.

Trentatré pazienti sono stati sottoposti all'impianto del device e seguiti per 90 giorni. Sono stati ammessi nello studio pazienti con indicazione clinica alla stimolazione monocamerale (VVIR), inclusi:

1. pazienti con fibrillazione atriale permanente con blocco atrioventricolare o con risposta atrioventricolare lenta;
2. pazienti con ritmo sinusale con blocco atrioventricolare di 2° o 3° grado;
3. pazienti con bradicardia sinusale con pause o sincopi non spiegate dai reperti elettrofisiologici.⁷⁹

Sono stati esclusi dallo studio pazienti pacemaker dipendenti, con protesi tricuspide meccanica, con ipertensione polmonare, portatori di pacemaker o dispositivi ICD preesistenti o con filtro in vena cava inferiore.

Le valutazioni del follow-up sono state eseguite in pre-dimissione, e a 2, 6, e 12 settimane post impianto. Al controllo a 2 settimane i pazienti sono stati sottoposti al Test dei sei minuti di cammino (*6 Minutes Walking Test*), con il dispositivo programmato in modalità rate responsive.⁸⁰

I pazienti arruolati sono stati impiantati tra dicembre 2012 e aprile 2013, in 3 centri che hanno partecipato allo studio. L'età media dei pazienti (n=33) era di 77 ± 8 anni (range 53-91 anni) e il 67% dei pazienti era di sesso maschile (n= 22/33). L'indicazione più comune all'impianto del pacemaker era la fibrillazione atriale permanente con blocco atrioventricolare (n=22, 67%); a seguire, ritmo sinusale con blocco atrioventricolare di 2° o 3° grado, con livello di attività fisica basso o ridotta aspettativa di vita (n=6, 18%);

bradicardia sinusale con pause infrequenti o sincopi non spiegate dai rilievi elettrofisiologici (n=5, 15%).

Il tasso di successo dell'impianto era del 97% (n=32) e la maggior parte dei pazienti non ha richiesto alcun riposizionamento dopo l'impianto iniziale del device (n=23, 70%). In cinque pazienti (15%) è stato necessario usare più di un pacemaker cardiaco leadless per completare la procedura, a causa del posizionamento involontario del dispositivo nel ventricolo sinistro (n=1), in seguito a malfunzionamento del delivery system (n=1), a causa di danni al catetere correlati alla tortuosità del sistema venoso (n=1), per danni all'elica del device durante l'ancoraggio (n=1) e per difficoltà nella deflessione del catetere (n=1).

La durata media della procedura è stata di 28 ± 17 minuti (range 11-74 minuti) e il tempo medio di ospedalizzazione di 31 ± 20 ore (range 17-113 ore).

L'endpoint primario di sicurezza era l'assenza di complicanze a 90 giorni. Gli endpoint secondari di performance includevano il tasso di successo dell'impianto, la durata della procedura e le misure elettriche.

Il tasso di sopravvivenza libera da complicanze è stato del 94% (31/33). In un paziente la procedura di impianto è stata complicata dalla perforazione del ventricolo destro seguita da tamponamento cardiaco, e infine il paziente è deceduto a causa di un ictus.

Dopo 3 mesi di follow-up le misure di performance erano tutte migliorate rispetto a quelle registrate al momento dell'impianto.⁸¹ Nessun paziente ha richiesto una revisione del sistema e per tutti è stato dimostrato un adeguato margine di sicurezza rispetto ai valori ottimali di pacing (2.5 V) e di sensing (2.0 mV).

In conclusione, lo studio *LEADLESS* ha dimostrato come l'impianto di un pacemaker senza fili completamente impiantabile sia sicuro e fattibile. L'assenza di elettrocateri e di un generatore sottocutaneo rappresenta un cambiamento paradigmatico nell'ambito della stimolazione cardiaca.

Lo studio *LEADLESS II* è uno studio multicentrico, prospettico, non randomizzato, che ha preso in esame la sicurezza e l'efficacia del pacemaker Nanostim in pazienti che richiedono stimolazione ventricolare permanente. I criteri di inclusione e di esclusione erano gli stessi visti per lo studio *LEADLESS*.

L'endpoint primario di efficacia dello studio era il raggiungimento di una adeguata soglia di stimolazione (≤ 2.0 V a 0.4 ms) e di una adeguata soglia di sensing (onda R ≥ 5.0 mV, o un valore uguale o maggiore del valore al momento dell'impianto) e il mantenimento di

tali valori per i 6 mesi successivi. L'endpoint primario di sicurezza era la sopravvivenza libera da complicanze maggiori legate al dispositivo a 6 mesi.

Gli endpoint primari di efficacia e sicurezza sono stati confrontati con gli obiettivi prestabiliti sulla base di dati storici. I risultati sono stati valutati in tutti i 526 pazienti arruolati a partire da giugno 2015.

Il pacemaker leadless è stato impiantato con successo in 504 dei 526 pazienti della coorte totale (95,8%). L'endpoint primario di efficacia è stato raggiunto in 270 dei 300 pazienti della coorte primaria (90,0%; 95% intervallo di confidenza [CI], 86,0-93,2, P = 0.007), mentre l'endpoint primario di sicurezza è stato raggiunto in 280 su 300 pazienti (93,3%; 95% CI, 89,9-95,9; p <0.001). A 6 mesi, eventi avversi gravi sono stati osservati nel 6,7% dei pazienti. Le complicanze includevano dislocazione del dispositivo con recupero percutaneo (1,7%), perforazione cardiaca (1,3%), elevazione della soglia di stimolazione che ha richiesto il recupero e la sostituzione percutanea del dispositivo (1.3%).

In conclusione, lo studio *LEADLESS II* ha dimostrato che il pacemaker Nanostim risponde ai requisiti di pacing e sensing nella grande maggioranza dei pazienti. Eventi avversi gravi correlati al dispositivo si sono verificati approssimativamente in 1 su 15 pazienti.⁸²

Il pacemaker Micra

Il sistema di stimolazione Micra™ Transcatheter Pacing System (TPS) rappresenta al momento il più piccolo pacemaker senza fili al mondo in fase di utilizzo nell'essere umano.⁸³

È un dispositivo miniaturizzato, monocamerale, che provvede al sensing bipolare e alla stimolazione del ventricolo destro con modalità VVIR.

Il pacemaker viene impiantato per via transvenosa usando uno specifico catetere (delivery system) ed è dotato di un meccanismo di fissazione attiva costituito da 4 arpioncini, elettricamente inerti, che permettono di ancorare il dispositivo all'endocardio del ventricolo di destra.

Pacemaker impiantabile

Il Micra è più piccolo del 93% rispetto ai pacemaker tradizionali.⁸⁴ La progettazione di circuiti a potenza ultra-bassa garantisce una durata media della batteria di circa 12 anni.⁸⁵

La tecnologia SureScan™ permette al paziente di sottoporsi in tutta sicurezza a Risonanza Magnetica total body 1.5 o 3 T.



Figura 1.4.6. Immagine del pacemaker Micra, nel dettaglio si possono notare gli arpioncini di ancoraggio.

Il dispositivo presenta una lunghezza di 25.9 mm, un diametro esterno di 6.7 mm (20.1 Fr), un volume di 0.8 cc, per 1.75 grammi di peso.

Il sistema di ancoraggio è costituito da quattro arpioncini, che garantiscono un posizionamento atraumatico e sicuro. Due arpioncini da soli riescono a fornire 15 volte la forza necessaria per l'ancoraggio all'endocardio. Il design riduce al minimo il trauma dei tessuti durante il posizionamento, il riposizionamento e il recupero. L'elettrodo a rilascio di steroidi garantisce una minor reazione fibrotica e un'interfaccia ottimale elettrodo-tessuto, mantenendo stabile nel tempo la soglia di stimolazione.

La longevità della batteria è di 9.1 anni (con 1.5 V/ 0.24 ms, 70 bmp, stimolazione al 100 %). Il pacemaker è reattivo alla temperatura del sangue e all'attività del ventricolo di destra, dunque può aumentare il suo grado di stimolazione in base all'esercizio fisico.



Figura 1.4.7. Pacemaker Micra, dettaglio degli arpioncini di ancoraggio.

Delivery System

Il delivery system è costituito da un *catetere* lungo 105 cm e da un'*impugnatura* che consente di controllare la deflessione e il rilascio della capsula contenente il pacemaker.



Figura 1.4.8. Delivery system.

Il catetere ha la funzione di trasportare e posizionare il dispositivo nell'endocardio del ventricolo destro. Presenta un asse flessibile e orientabile, con un'estremità distale rigida che contiene il pacemaker e un cono di ricattura (**figura 1.4.9**). Grazie al suo rivestimento idrofilo presenta un basso coefficiente di attrito, che garantisce un avanzamento più fluido anche nelle vene tortuose. Il catetere è stato progettato per restituire all'operatore un sufficiente feedback tattile, in modo da identificare il contatto della punta con le strutture del cuore. L'estremità distale è costituita da una punta atraumatica, che consente un sicuro e facile attraversamento della valvola tricuspide, riducendo al minimo il rischio di danno alle corde tendinee e alle trabecole. Una volta attraversata la valvola tricuspide, la curva distale preformata del catetere permette una flessione e un facile posizionamento del dispositivo nella regione apicale del ventricolo di destra.

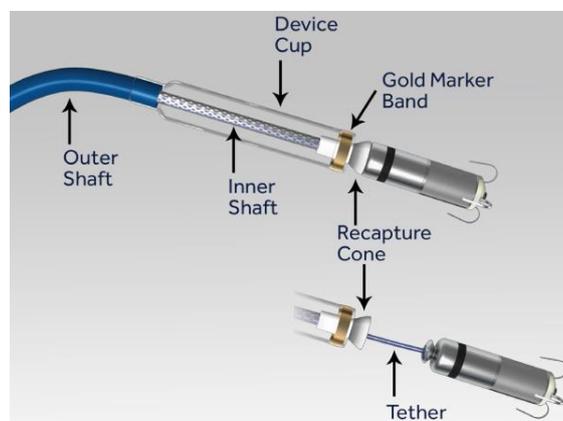


Figura 1.4.9. Estremità distale del Delivery System.

La parte distale è radiopaca e ciò permette, attraverso l'acquisizione di immagini fluoroscopiche, di visualizzare la posizione della punta e del dispositivo (**figura 1.4.10**).

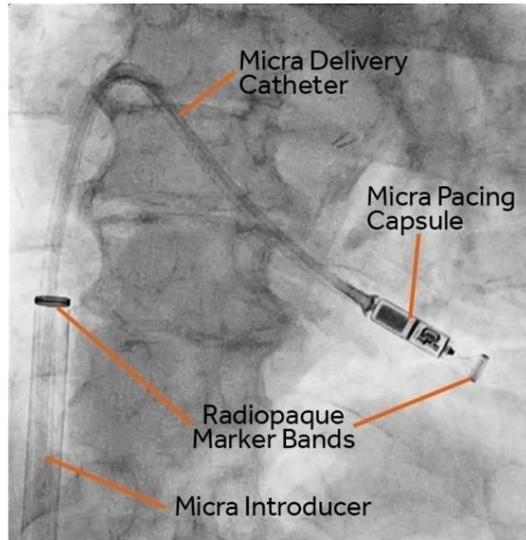


Figura 1.4.10. L'immagine fluoroscopica mostra la posizione della punta del delivery system e del dispositivo.

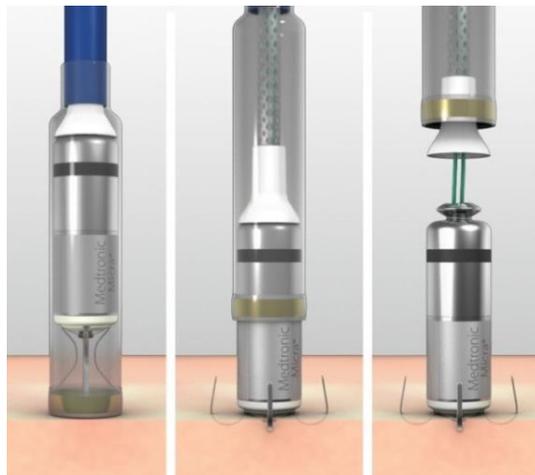


Figura 1.4.11. L'immagine mostra la fase di rilascio e ancoraggio del dispositivo contenuto nella capsula.



Figura 1.4.12. Introduttore

Questi componenti sono compatibili con un introduttore di 7.8 mm (23 French) di diametro interno, 27 French di diametro esterno e 56 cm o più di lunghezza. L'introduttore Micra è monouso e presenta un rivestimento idrofilo. Esso fornisce un condotto per l'inserimento di dispositivi nel sistema venoso, minimizzando la perdita di sangue. **(figura 1.4.12)**

L'impugnatura presenta dei comandi per direzionare il catetere e posizionare il pacemaker ed un filo di sicurezza utile sia per testare l'ancoraggio che per retrarre e riposizionare il dispositivo durante la procedura di impianto. **(figura 1.4.13)**

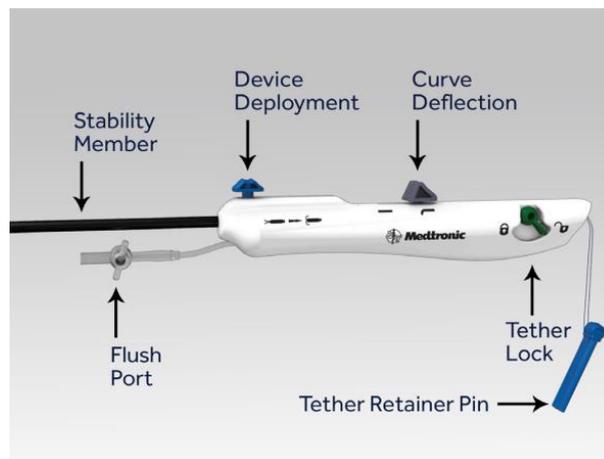


Figura 1.4.13. L'immagine mostra l'impugnatura del delivery system, con i comandi per direzionare il catetere e posizionare il pacemaker Micra.

Programmatore e software

La comunicazione tra il pacemaker e il programmatore avviene attraverso una testina di programmazione. I parametri di stimolazione vengono impostati su valori adatti al paziente. È possibile visualizzare sul monitor l'ECG del paziente e lo stato del dispositivo impiantato; un software invia al pacemaker le impostazioni dei parametri elettrici.

Indicazioni

Il pacemaker Micra è indicato in pazienti con:

- blocco atrioventricolare di grado avanzato sintomatico, parossistico o permanente, in presenza di fibrillazione atriale;
- blocco atrioventricolare di grado avanzato sintomatico, parossistico o permanente, in assenza di fibrillazione atriale, come alternativa quando la stimolazione bicamerale è considerata difficoltosa, ad alto rischio, o non necessaria;
- sindrome bradicardia-tachicardia sintomatica o malattia del nodo del seno (bradicardia sinusale/arresto sinusale), in alternativa alla stimolazione bicamerale quando il posizionamento dell'elettocattetero atriale è considerato difficile, ad alto rischio, o non necessario per l'efficacia della terapia.

Controindicazioni

Il pacemaker Micra è controindicato nei pazienti con i seguenti dispositivi medici impiantati:

- dispositivo impiantato che potrebbe interferire con l'impianto del Micra a parere del medico;
- filtro cavale in vena cava inferiore;
- valvola tricuspide meccanica;
- dispositivo cardiaco preesistente che potrebbe interferire con il sensing del device Micra.

Il device è controindicato nei pazienti che presentino le seguenti condizioni:

- anatomia delle vene femorali non adatta ad accogliere un introduttore 23 French oppure anatomia del sistema venoso non adatta ad accogliere un impianto nelle sezioni destre del cuore (per esempio per ostruzioni o tortuosità);
- obesità patologica che non consente una comunicazione telemetrica adeguata (\leq 12.5 cm) con la testina di programmazione;
- intolleranza o allergia nota alla lega nichel-titanio;
- pazienti che non possono tollerare una dose di desametasone acetato di 1.0 mg, oppure allergici all'eparina o al mezzo di contrasto.

Possibili effetti indesiderati.

Di seguito sono riportati alcuni dei possibili eventi indesiderati associati all'utilizzo del sistema di stimolazione transcatetere senza fili:

- embolia gassosa;
- emorragia o ematoma;
- traumatismo cardiaco, con perforazione cardiaca, dissezione, rottura o lacerazione con conseguente tamponamento cardiaco, o traumatismo vascolare;
- pericardite, effusione pericardica o sfregamenti pericardici;
- spostamento o migrazione del dispositivo;
- embolizzazione del dispositivo;
- endocardite;
- raccolte fluide;
- normali rischi chirurgici e complicanze secondarie a comorbidità, come ipotensione, dispnea, sincope, polmonite, ipertensione, scompenso cardiaco, insufficienza renale, anemia e decesso;
- danni al tessuto cardiaco, vascolare o valvolare, inclusa costrizione coronarica e vasospasmo;
- disfunzione cardiaca secondaria al dispositivo;
- complicanze a carico della sede di incisione, come iperplasia fibrosa
- infezione nella sede di incisione o in altra sede;
- induzione o accelerazione di aritmie, incluso blocco cardiaco;
- danni da compressione al tessuto nervoso, stimolazione nervosa o extracardiaca;
- oversensing, undersensing o perdita della terapia di stimolazione;
- sindrome da pacemaker;
- dolore toracico o in corrispondenza della sede di accesso;
- riduzione della durata della batteria del dispositivo, con conseguente sostituzione anticipata rispetto alla data prevista e possibili complicanze legate alla procedura di sostituzione;
- aumento della soglia di stimolazione;
- trombosi con possibile esito embolico (ad esempio, trombosi venosa profonda, embolia polmonare o accidente cerebrovascolare);
- necrosi dei tessuti, come infarto del miocardio;
- reazioni tossiche/allergiche, inclusi fenomeni di rigetto e reazioni tissutali locali;

Studi preclinici.

Dal 2009 ad oggi sono stati effettuati numerosi studi preclinici di laboratorio, su animale e su cadavere, per valutare approfonditamente l'efficacia, la sicurezza e la performance del Micra.

Uno studio iniziale è stato condotto su 16 pecore impiantate con una capsula dal design simile all'attuale device. Le capsule erano posizionate all'apice del ventricolo destro, attraverso un accesso transvenoso. Dopo 24 settimane la soglia media di stimolazione era di 0.7 ± 0.3 V / 0.24 ms. Non vi è stata alcuna dislocazione, né altre complicanze. I buoni parametri di performance del pacemaker sono stati poi confermati in uno studio simile con follow-up di 6 settimane.

In un altro studio, il Micra TPS è stato impiantato all'apice del ventricolo destro di 10 maialini⁸⁶. Le soglie di cattura al momento dell'impianto e a 12 settimane di follow-up erano buone. (0.58 ± 0.17 V/ 0.24 ms e 0.94 ± 0.46 / 0.24 ms, rispettivamente).

Il primo recupero in vivo è stato eseguito su una pecora in cui il dispositivo era impiantato all'apice del ventricolo destro da 28 mesi. La procedura si è svolta in un tempo ragionevole e senza danneggiare la superficie endocardica, utilizzando una guaina personalizzata in combinazione con strumenti presenti sul mercato.⁸⁷

L'estrazione del dispositivo è stata poi valutata anche in altre quattro pecore, ciascuna impiantata con un prototipo del TPS dotato di sistema di recupero/estrazione all'estremità prossimale. Dopo 18 mesi, tutti e 4 i device sono stati recuperati. Gli arpioncini flessibili di ancoraggio hanno permesso l'estrazione per semplice trazione. L'analisi istologica ha dimostrato solo danni minimi ai tessuti cardiaci. Tuttavia, sono necessari dati a lungo termine per poter valutare se il dispositivo può essere rimosso con sicurezza diversi anni dopo l'impianto.

Studi clinici: Micra Transcatheter Pacing Study

Il *Micra Transcatheter Pacing Study* è uno studio prospettico, non randomizzato, multicentrico, a braccio singolo, che ha avuto lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia del Micra TPS. I pazienti arruolati sono stati 725. Le indicazioni all'impianto erano:

- bradicardia associata a tachiaritmia atriale persistente o permanente (64%);
- malattia del nodo seno atriale (17.5%);
- blocco atrioventricolare (14.8%);
- altro (3.7%).

L'end point primario di sicurezza era la sopravvivenza libera da complicanze correlate alla procedura o al dispositivo nell'83% dei pazienti (stimata sulla base dei dati storici).

L'end point primario di efficacia era una soglia di pacing bassa e stabile a 6 mesi nell'80% dei pazienti (≤ 2.0 V / 0.24 ms e un aumento ≤ 1.5 V dal momento dell'impianto).

Il device è stato impiantato con successo in 719 pazienti su 725 (99.2%).

Il tasso di sopravvivenza libera da complicanze è stato del 96% (95% intervallo di confidenza [CI] 93.9-97.3; $p < 0.001$ rispetto all'obiettivo primario dell'83%).

La soglia di stimolazione è risultata adeguata rispetto ai valori prefissati nel 98.3% dei pazienti (95% CI, 96.1-99.5; $p < 0.001$ rispetto all'obiettivo dell'80%).

Un'analisi post hoc ha messo a confronto i risultati del *Micra Transcatheter Pacing Study* con i dati di letteratura provenienti da 6 studi clinici. Nonostante si siano verificate 28 complicanze maggiori in 25 pazienti, queste sono state comunque minori rispetto al gruppo di controllo (hazard ratio, 0.49; 95% CI, 0.33-0.75; $p = 0.001$).

In conclusione, il *Micra Transcatheter Pacing Study* ha soddisfatto gli end point primari di sicurezza ed efficacia; il profilo è risultato simile a quello dei pacemaker tradizionali, garantendo una soglia di stimolazione stabile e bassa e un tasso di sopravvivenza libera da complicanze maggiori più elevato rispetto alla stimolazione cardiaca tradizionale.⁸⁸

2. SCOPO DELLO STUDIO

- End-point primario:

Valutazione dei risultati in termini di efficacia e sicurezza in una popolazione di pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker senza fili, con follow-up a lungo termine.

- End-point secondari:

1. Valutazione del tasso di successo dell'impianto e dell'efficienza in termini di durata della procedura, della fluoroscopia e dell'ospedalizzazione per l'intervento.
2. Valutazione delle indicazioni alla stimolazione senza fili, con particolare enfasi nei confronti di quelle con presumibile beneficio atteso rispetto alla stimolazione tradizionale.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione di studio

Abbiamo arruolato tutti pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker senza fili (Medtronic Micra) presso l'U.O. Cardiologia 2 del Dipartimento Cardio Toraco Vascolare dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana dal Maggio 2014 al Settembre 2016.

Criteri di inclusione:

- Pazienti con età superiore ai 18 anni;
- Pazienti in grado e con volontà di sottoporsi allo studio e stabili geograficamente lungo tutta la durata del follow up;
- Pazienti con indicazione di classe I e II per l'impianto di pacemaker monocamerale, con stimolazione di tipo VVIR.

Criteri di esclusione:

- Pazienti con dispositivo impiantabile potenzialmente in grado di interferire con il Micra;
- Pazienti con angina pectoris instabile, oppure che hanno avuto un infarto acuto del miocardio nei 30 giorni precedenti alla valutazione di eleggibilità;
- Pazienti con valvola tricuspide meccanica, filtri cavali o dispositivo di assistenza ventricolare sinistro;
- Pazienti obesi in cui non possa essere ottenuta un'adeguata comunicazione telemetrica (≤ 12.5 cm) con la testina di programmazione;
- Pazienti in cui l'anatomia delle vene femorali sia ritenuta inadeguata per contenere un introduttore 23 French o per permettere l'impianto nel ventricolo destro;
- Pazienti non in grado di tollerare una sternotomia in urgenza;
- Pazienti con allergia nota alla lega nichel-titanio;
- Pazienti che non riescono a tollerare una dose di desametasone acetato di 1.0 mg, oppure allergici all'eparina o al mezzo di contrasto;
- Pazienti con aspettativa di vita inferiore a 12 mesi;
- Donne in gravidanza o allattamento.

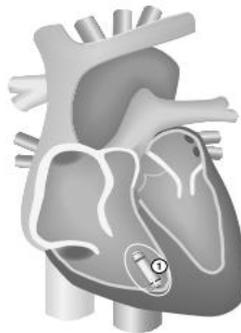
3.2 Tecniche d’impianto del pacemaker leadless Micra

Micra Transcatheter Pacing System

Il sistema di stimolazione transcateretere monocamerale Micra™ MC1VR01 è un dispositivo cardiaco programmabile, in grado di monitorare e regolare la frequenza cardiaca del paziente erogando terapie di stimolazione antibradicardica nel ventricolo destro.

Il dispositivo rileva l’attività elettrica cardiaca utilizzando degli elettrodi di sensing racchiusi nel corpo in titanio e controlla il ritmo rispondendo agli episodi bradicardici in base parametri di stimolazione programmati.

Esso fornisce inoltre informazioni diagnostiche e di monitoraggio, utili ai fini della valutazione del sistema di stimolazione e dell’assistenza al paziente.⁸⁹



1. La sede d’impianto del dispositivo nel ventricolo destro.

Figura 3.2.1. Sistema di stimolazione transcateretere impiantato Micra modello MC1VR01.

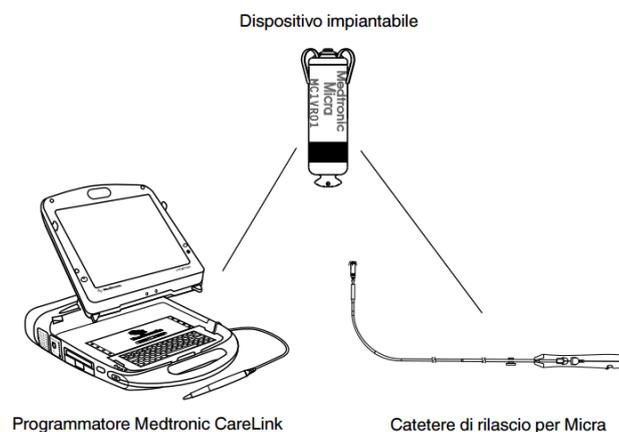


Figura 3.2.2. I componenti del sistema.

Dispositivo

Il dispositivo Micra modello MC1VR01 è un sistema di stimolazione transcatetere monocamerale miniaturizzato, in grado di rilevare e stimolare in modalità bipolare l'attività del ventricolo destro. È dotato di un meccanismo di fissaggio attivo costituito da 4 arpioncini elettricamente inattivi, che hanno la funzione di ancoraggio in corrispondenza della sede di impianto.

Sistema di trasporto e rilascio del dispositivo

Il sistema è costituito dai seguenti componenti:

- Un catetere per il trasporto, il rilascio e il posizionamento del dispositivo da impiantare in ventricolo destro, con accesso dalla vena femorale. Il catetere di rilascio ha un corpo flessibile e orientabile, con l'estremità distale rigida, dotata di una capsula contenente il dispositivo e di un cono di ricattura per l'eventuale recupero del dispositivo stesso. È compatibile con un introduttore da 7,8 mm (23 French) di lunghezza pari o superiore a 56 cm, come l'introduttore Micra Medtronic.
- Un'impugnatura, dotata di comandi per l'avanzamento del catetere e il posizionamento del dispositivo. Tale impugnatura è munita anche di un filo speciale che serve a verificare l'avvenuto fissaggio e, in caso di fissaggio non corretto, a recuperare e riposizionare il device durante la procedura di impianto.

Programmatore e software

Per la programmazione del dispositivo, per le prove di impianto e le sessioni di follow-up, viene utilizzato il programmatore Medtronic CareLink modello 2090 con il relativo software modello SW022.

Per stabilire la comunicazione fra il dispositivo e il programmatore è necessario l'uso di una testina di programmazione Medtronic modello 2067 o 2067L.



Figura 3.2.3. Il dispositivo Micra

Strumenti, componenti e accessori per l'impianto

Gli apparecchi e gli strumenti non impiantati descritti di seguito vengono utilizzati a supporto della procedura di impianto:

- programmatore Medtronic CareLink modello 2090 con testina di programmazione modello 2067 o 2067L
- software applicativo modello SW022
- defibrillatore esterno (Nota: per pazienti ritenuti maggiormente a rischio di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare, applicare gli elettrodi adesivi di defibrillazione prima dell'impianto.)

I componenti del sistema e gli accessori descritti di seguito vengono utilizzati per eseguire l'impianto del dispositivo:

- sistema di stimolazione transcatetere Micra modello MC1VR01, composto da un dispositivo impiantabile e un sistema di rilascio;
- manicotto sterile per la testina di programmazione (non necessario in caso di utilizzo di una testina di programmazione sterilizzata o qualora la testina di programmazione non venga utilizzata in campo sterile);
- un introduttore da 7,8 mm (23 French) di lunghezza pari o superiore a 56 cm;
- filo guida rigido da 0,89 mm (0,035 in) di lunghezza pari a 180 cm .

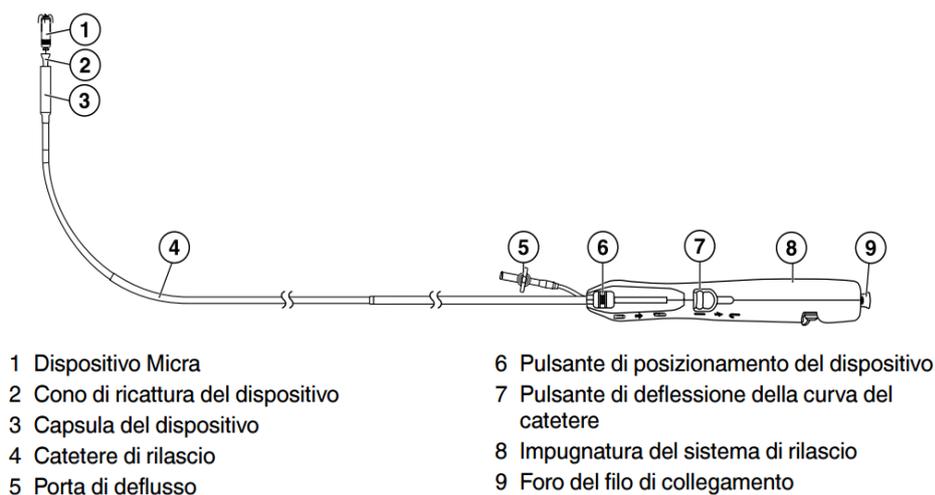


Figura 3.2.4. Panoramica del sistema di stimolazione trans catetere Micra

Impianto del dispositivo

La procedura di impianto del dispositivo si suddivide nelle seguenti fasi:

1. esecuzione dell'impianto
2. valutazione dell'ancoraggio del dispositivo
3. completamento della procedura di impianto
4. valutazione del funzionamento del dispositivo

1. Esecuzione dell'impianto

a) Preparazione del sistema di rilascio e del dispositivo per l'impianto.

I lumi del sistema di rilascio contengono aria. È necessario pertanto adottare adeguate tecniche di aspirazione prima e durante l'uso, per ridurre il rischio di embolizzazione gassosa. Il volume dell'introduttore è di circa 34 cc, dunque occorre aspirare con una siringa da 35 cc o più grande, oppure eseguire aspirazioni multiple con delle siringhe più piccole.

Gli arpioncini di fissaggio del dispositivo vanno completamente retratti all'interno della capsula solo al momento di inserire il sistema di rilascio transcateretere nell'introduttore. Diversamente dall'elettrodo munito di alette di un elettrocateretere a fissaggio passiva, gli arpioncini di questo dispositivo non necessitano di sollecitazioni prima dell'impianto. Una retrazione eccessiva all'interno della capsula prima dell'impianto potrebbe infatti ripercuotersi negativamente sulla capacità di fissaggio degli arpioncini stessi.

b) Inserimento dell'introduttore percutaneo nella vena femorale del paziente.

Per l'accesso venoso si utilizza solitamente la tecnica di Seldinger. Il vaso che si desidera incannulare viene perforato con un ago appuntito conico; è possibile l'assistenza di un medico ecografista che, se necessario, indica il migliore orientamento per raggiungere il bersaglio.

Un filo guida con punta arrotondata viene fatto avanzare attraverso il lume dell'ago conico all'interno della vena; solo a questo punto l'ago viene ritirato. Successivamente si dilata il foro cutaneo con un dilatatore, attraverso cui verrà fatto passare l'introduttore.

Per la procedura di inserimento del sistema di stimolazione transcateretere Micra in vena femorale è necessario disporre di un introduttore da 7,8 mm (23 French) di lunghezza pari o superiore a 56 cm. Si inserisce l'introduttore percutaneo e si fa avanzare seguendo il filo guida rigido; si può eseguire una lieve rotazione dell'introduttore e del dilatatore che può

migliorare l'avanzamento del sistema nel vaso. È importante assicurarsi sempre che il filo guida preceda il dilatatore.

Prima di inserire il delivery system, l'introduttore viene fatto avanzare fino all'atrio destro, monitorando di continuo l'estremità con la fluoroscopia.

A questo punto si rimuovono dilatatore e filo guida e si collega alla porta laterale dell'introduttore una linea di infusione con soluzione fisiologica eparinizzata per prevenire la formazione di trombi.

c) Avanzamento del sistema di rilascio e posizionamento del dispositivo.

Il sistema di rilascio viene fatto avanzare attraverso l'introduttore, fino a raggiungere l'atrio destro. L'introduttore viene retratto e spostato nella vena cava inferiore in modo da consentire la deflessione dell'estremità distale.

Occorre assicurarsi che l'estremità distale sia libera, quindi non a contatto con il tetto dell'atrio. Si fa scorrere all'indietro il pulsante di deflessione posto sull'impugnatura per creare una curva nel sistema di rilascio. **(figura 3.2.5)**

Mentre si manovra il delivery system bisogna far attenzione a non esercitare una pressione eccessiva sul miocardio, onde evitare possibili problemi come lesioni al tessuto cardiaco e/o danni al sistema di rilascio. Se si avverte resistenza, occorre affidarsi all'imaging fluoroscopico per valutare le condizioni del tessuto e del sistema di rilascio prima di proseguire.

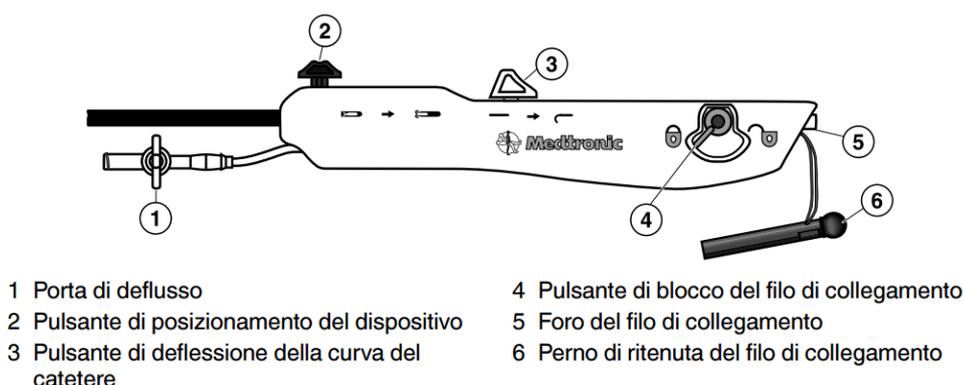


Figura 3.2.5. Sistema di rilascio trans catetere Micra: impugnatura

Dopo aver verificato che il filo di sicurezza sia bloccato, è possibile far avanzare il delivery system attraverso la valvola tricuspide, fino a raggiungere la zona di impianto all'apice del ventricolo destro, confermando la posizione mediante immagini fluoroscopiche (AP, LAO e RAO)

A questo punto si procede alla rimozione del perno di ritenuta del sistema di rilascio e si sblocca il tasto del filo di sicurezza. Se il pulsante di blocco del filo di collegamento non viene sbloccato, il dispositivo potrebbe dislocarsi quando si comincerà a retrarre il delivery system.

Esercitando una giusta pressione all'estremità del sistema di rilascio, si preme il pulsante di posizionamento che si trova sull'impugnatura, quindi si lascia andare il pulsante per metà corsa. Si allenta la pressione sulla punta e si lascia andare del tutto il pulsante per posizionare il dispositivo nella sede d'impianto. Bisogna far attenzione a non esercitare pressioni eccessive sul sistema di rilascio, poiché si potrebbe curvare o attorcigliare il catetere, danneggiandolo.

Si retrae il sistema di rilascio, in modo tale da garantire la totale assenza di interazione con il dispositivo impiantato.

2. Valutazione dell'ancoraggio del dispositivo

Dopo aver rilasciato il dispositivo Micra nella sede di impianto, occorre valutare l'adeguato ancoraggio del pacemaker mediante il "*pull and hold test*". Prima di effettuare il test di trazione si ritrae il delivery system quanto basta per esser certi che non interferisca con il posizionamento del dispositivo poiché, se ci fossero interferenze tra i due, il test di trazione risulterebbe alterato.

Il test di trazione consiste nel tirare delicatamente il filo di sicurezza del delivery system, osservando contemporaneamente le immagini fluoroscopiche ingrandite ed esaminando l'ancoraggio degli arpioncini del pacemaker all'endocardio.

Gli arpioncini appaiono curvati verso il pacemaker quando quest'ultimo è stato posizionato nell'area di impianto. Se durante il test di trazione gli arpioncini appaiono curvati verso l'esterno, ciò sta ad indicare che essi sono ancorati correttamente all'endocardio. Se uno o più arpioncini appaiono curvati verso il pacemaker, ciò indica un non corretto ancoraggio. Se 2 o più dei 4 arpioncini sono ancorati adeguatamente, il posizionamento può essere considerato corretto. Al contrario, se solo 1 o nessuno degli arpioncini è agganciato all'endocardio, occorre riposizionare il dispositivo. Se all'immagine fluoroscopica risulta impossibile visualizzare tutti e 4 gli arpioncini, occorre acquisire qualche altra immagine cambiando proiezione, in modo da valutarli tutti.

In aggiunta, vengono eseguite le misurazioni elettriche iniziali per controllare il sensing, l'impedenza degli elettrodi e la soglia di stimolazione.

Se l'ancoraggio risultasse inadeguato o le misurazioni elettriche non accettabili, il dispositivo deve essere riposizionato.

3. Completamento della procedura di impianto

Se l'ancoraggio del pacemaker si considera adeguato, sulla base dei risultati ottenuti con il test di trazione e le misure elettriche, si conclude la procedura di impianto. Qualora il dispositivo Micra non fosse stato disattivato precedentemente, si imposta sulla modalità OFF, prima di completare la programmazione dei parametri.

4. Valutazione del funzionamento del dispositivo

Dopo il completamento della procedura d'impianto, si programma il pacemaker dalla modalità OFF alla modalità VVI o VVIR, monitorando il tracciato ECG.

Una testina di programmazione viene posizionata sul torace del paziente, in sede precordiale, in modo da stabilire una comunicazione telemetrica tra il pacemaker e il programmatore. Il programmatore esegue in sequenza i test selezionati iniziando con quello di sensing, successivamente quello di impedenza e alla fine quello della soglia di stimolazione.

I valori raccomandati all'impianto sono:

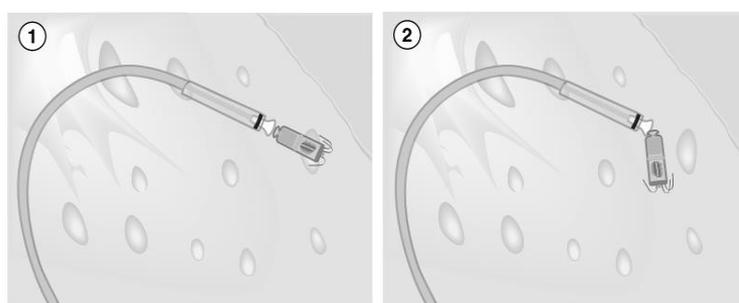
- R wave ≥ 5 mV
- Impedenza 400-1500 Ohm
- Soglia ≤ 1.00 V

Occorre verificare che i parametri di stimolazione siano impostati su valori adatti al paziente. I parametri di durata e ampiezza dell'impulso, programmati in modo permanente, devono garantire un margine di sicurezza adeguato al di sopra della soglia di stimolazione. Impostando il parametro di sensing sul valore di massima sensibilità, il dispositivo diventa più sensibile alle interferenze elettromagnetiche e all'oversensing. L'oversensing può causare l'inibizione della stimolazione ventricolare.

Recupero e riposizionamento del dispositivo

Qualora l'ancoraggio risultasse inadeguato o le misure elettriche non soddisfacenti, occorre recuperare il device, riposizionarlo in un punto diverso del ventricolo destro e ripetere il test di trazione e il test delle misure elettriche. Il dispositivo viene dapprima programmato in modalità OFF. Si fa fuoriuscire completamente il cono di ricattura dalla capsula del dispositivo, si tende il filo di collegamento e contemporaneamente si riavvicina il delivery system al device, fino a quando il cono non entri in contatto col device stesso.

Si osserva l'immagine fluoroscopica da 2 proiezioni, per esempio LAO e RAO, per verificare l'effettivo allineamento assiale del dispositivo e del cono di ricattura (**figura 3.2.6**).



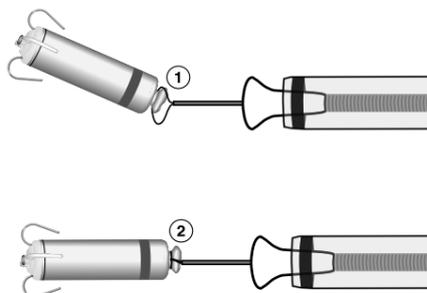
- 1 Allineamento corretto tra cono di ricattura e dispositivo
- 2 Allineamento non corretto tra cono di ricattura e dispositivo

Figura 3.2.6. Retrazione del dispositivo nella capsula

A questo punto si preme il pulsante di blocco del filo di collegamento, si retrae il dispositivo all'interno della capsula premendo il pulsante di posizionamento e facendolo scorrere in avanti. Per avere la certezza che il dispositivo sia completamente retratto, si osserva l'immagine fluoroscopica e si controlla che gli arpioncini del dispositivo si trovino totalmente all'interno della capsula. Se si avverte resistenza durante il movimento in avanti o indietro del pulsante di posizionamento è possibile che tra la capsula e il dispositivo si sia interposto del tessuto cardiaco, oppure che manchi l'allineamento assiale tra la capsula e il dispositivo.

Per recuperare il dispositivo nel caso in cui sia già stato rimosso il filo di collegamento, si può utilizzare un cappio di recupero inserito nel sistema di rilascio. Sotto visualizzazione fluoroscopica si fa avanzare il cappio e si posiziona attorno all'estremità prossimale del device. Si serra il cappio e si retrae il dispositivo nel delivery system.

Se nonostante il riposizionamento le misure elettriche non dovessero essere ancora soddisfacenti, è necessario verificare l'eventuale formazione di coaguli sugli elettrodi. In questi casi occorre rimuovere il dispositivo e iniettare soluzione salina eparinizzata sul delivery system e sul dispositivo stesso.



- 1 Il cappio viene sistemato attorno al dispositivo.
- 2 Il cappio viene serrato per trattenere saldamente il dispositivo.

Figura 3.2.7. Uso del cappio per recuperare il dispositivo.

Controllo post-impianto e pre-dimissione

Prima della dimissione vengono ricontrollate le performance del pacemaker, poiché la dislocazione è più frequente nel periodo post-operatorio. L'ECG del paziente viene monitorizzato fino alla dimissione e i valori di pacing e sensing ricontrollati a tal momento. Alla dimissione è richiesta anche l'acquisizione di una radiografia del torace in 2 proiezioni (**figure 3.2.8, 3.2.9, 3.2.10, 3.2.11**). Per i primi 17 pazienti impiantati era previsto anche il test del cammino (*short exercise test*), per l'ottimizzazione della funzione rate responsive del device. Successivamente, il paziente viene ricontrollato per il follow up ambulatoriale a 1, 3, 6, 12, 18 e 24 mesi.



Figura 3.2.8. Immagine radiografica in proiezione antero-posteriore del torace in ortostatismo che mostra il pacemaker nell'area d'impianto.

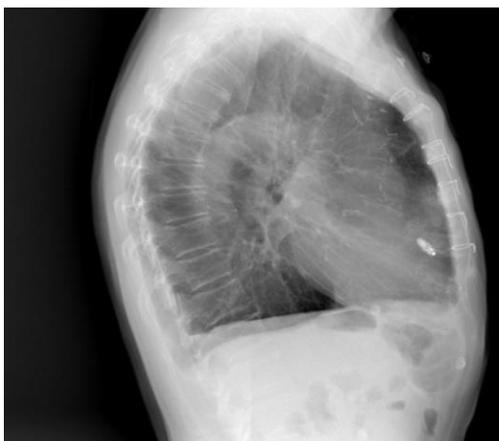


Figura 3.2.9. Immagine radiografica in proiezione latero-laterale del torace in ortostatismo che mostra il dispositivo nell'area d'impianto.



Figura 3.2.10. Immagine radiografica in proiezione LAO del torace in ortostatismo che mostra il dispositivo nell'area d'impianto.



Figura 3.2.11. Immagine radiografica in proiezione RAO del torace in ortostatismo che mostra il dispositivo nell'area d'impianto.

3.3 Metodologia della raccolta dati e del follow-up

I dati relativi alle procedure e al follow-up elettronico sono stati ricavati dall'analisi del nostro database. I dati anagrafici, comprendenti età, sesso, anamnesi familiare, fisiologica, patologica remota e prossima, la sintomatologia al momento del ricovero, l'esame obiettivo, ECG ed ecocardiografia, sono stati raccolti per ciascun paziente all'ammissione.

Le variabili relative agli end-point primari e secondari prese in considerazione sono state:

- le indicazioni all'impianto del sistema;
- il tasso di successo dell'impianto;
- la durata della procedura;
- il tempo di fluoroscopia;
- le misurazioni di performance del pacemaker (soglia di stimolazione, ampiezza dell'onda R, impedenza) registrate all'impianto, prima della dimissione, a 1, 3, 6, 12, 18 e 24 mesi;
- la comparsa di complicanze durante l'ospedalizzazione e nel follow-up.

I pazienti sono stati quindi ricontattati telefonicamente per la valutazione dell'outcome clinico.

3.4 Analisi statistica

I risultati delle variabili continue sono stati presentati come medie. Il t-test di Student a due code per dati appaiati è stato usato per confrontare le misure elettriche della performance del pacemaker Micra all'impianto e nel follow-up. Le differenze sono state considerate significative quando $P < 0.05$.

4. RISULTATI

Tra maggio 2014 e settembre 2016 sono stati arruolati 36 pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker senza fili Micra.

Le caratteristiche basali della popolazione di studio sono riportate nella **tabella 4.1**. L'età media della coorte di pazienti (n= 36) è stata di 77,58 anni (range 44 - 90 anni). Il 72% della popolazione è risultata costituita da uomini, il restante 28% da donne.

La frazione di eiezione ventricolare sinistra nella coorte di pazienti impiantati, valutata all'ecocardiogramma effettuato all'ammissione in ospedale, ha avuto un valore medio del 57% (range tra 45% e il 70%).

Sono state valutate anche le comorbidità. La più frequente è risultata essere *l'ipertensione arteriosa*, presente in 27 pazienti (75%). Altre comorbidità riscontrate sono state *malattie valvolari*, in 10 pazienti (27.7%); *dislipidemie*, presenti in 10 pazienti (27.7%); *insufficienza renale cronica*, presente in 8 pazienti (22%); *diabete mellito*, presente in 6 pazienti (16.6%); *broncopneumopatia cronica ostruttiva*, in 4 pazienti (11.11%); *obesità*, in 3 pazienti (8.33%); *encefalopatia vascolare*, in 5 pazienti (13.8%). (**tabella 4.2**)

L'indicazione più frequente alla stimolazione è risultata essere la *fibrillazione / flutter atriale permanente con risposta ventricolare bradifrequente e pause significative del ritmo*, in 17 pazienti su 36(47.2%).

Le altre indicazioni sono state: *BAV*, in 10 pazienti (27.8%); *malattia del nodo del seno*, in 4 pazienti (11.1%); *ipersensibilità del seno carotideo con sincope*, in 2 pazienti su 36 (5.6%); *blocco bifascicolare/trifascicolare*, in 2 pazienti su 36 (5.6%); *sincope da causa sconosciuta*, in 1 paziente (2.7%) (**Grafico 4.3**).

Abbiamo individuato all'interno della popolazione di studio un sottogruppo di 13 pazienti (circa il 36%), in cui ci aspettavamo un presumibile beneficio dall'impianto di un device Micra rispetto alla stimolazione tradizionale.

In un paziente di 44 anni, artigiano di professione, la scelta di ricorrere alla stimolazione senza fili è stata dettata dalla volontà del paziente stesso di non avere una protesi visibile esternamente e da esigenze lavorative, visto il rischio di usura degli elettrocateri di un pacemaker tradizionale in corrispondenza del decorso sottoclavicolare, con conseguente possibile malfunzionamento.

In 5 pazienti su 13, con pregressa infezione dell'apparato di cardiostimolazione già trattata mediante estrazione transvenosa dello stesso, la scelta di ricorrere ad un dispositivo Micra era legata all'elevato rischio di reinfezione.

In un paziente vi era controindicazione alla stimolazione convenzionale per la presenza di neurostimolatori subtalamicici in tasca prepettorale destra e sinistra per la *deep brain stimulation* (DBS).

In un gruppo di altri 5 pazienti, l'impianto di pacemaker tradizionale risultava ad alto rischio di infezione per la presenza di catetere venoso centrale a permanenza o di fistola arterovenosa.

Infine, in un paziente è stata posta indicazione all'impianto di Micra per il rischio presunto di sviluppo di una sindrome della vena cava superiore, qualora avessimo scelto la strada del pacemaker tradizionale.

4.1 Risultati all'impianto e nel post-operatorio

Il tasso di successo dell'impianto è stato del 100% (n=36) , come mostrato nel **grafico 4.4**. Per 22 pazienti su 36 (61%) l'impianto del dispositivo è avvenuto al primo tentativo. Nei rimanenti 14 casi (39%) è stato necessario più di un posizionamento: 5 pazienti hanno subito due riposizionamenti del device, altri 5 pazienti tre riposizionamenti, 3 pazienti quattro riposizionamenti e in un caso è stato necessario eseguire cinque riposizionamenti prima di completare la procedura di impianto.

La sede di posizionamento del pacemaker è stata il setto apicale in 16 casi su 36 (44.4%), la regione settale media del ventricolo destro in 14 casi (39 %), , l'apice del ventricolo destro in 3 casi (8.3 %) il tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) in 3 casi (8.3%).

La durata media della procedura è stata di 31.6 minuti (range 15-95 minuti).

Il tempo medio di fluoroscopia è stato di 14 minuti (range 6-39 minuti). (**grafico 4.5**)

Valutazione dell'efficacia: misurazione della performance del pacemaker

I valori medi di soglia di pacing, ampiezza dell'onda R registrata e impedenza al momento dell'impianto sono risultati rispettivamente di 0.5 V, 10.5 mV e 695 Ohm. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative con i valori registrati prima della dimissione per quanto concerne soglia di pacing e impedenza (0.5 V, 695 Ohm), mentre si è osservato un trend nell'aumento del valore di sensing (da 10.5 mV a 11.8 mV).

Valutazione della sicurezza all'impianto e in pre-dimissione

Non sono state osservate complicanze maggiori né durante la procedura, né nel post-operatorio (periodo considerato fino alla dimissione).

In due pazienti la valutazione elettrocardiografica intraprocedurale ha evidenziato la comparsa di un blocco di branca destro incompleto, regredito prima della dimissione.

In un paziente con blocco di branca sinistro preesistente è comparso un blocco della conduzione atrio-ventricolare di terzo grado. Tale evento non ha avuto nessun impatto sulla procedura di impianto.

In un altro paziente, in seguito a peggioramento degli edemi declivi e periorbitali, incremento ponderale e aumento del BNP, si è introdotta terapia diuretica con rapido miglioramento clinico nei giorni successivi di degenza.

4.2 Risultati al follow up

Il follow-up mediano è stato di 12 mesi.

Tutti i pazienti hanno raggiunto il follow-up a 4 settimane, fatta eccezione per gli ultimi tre impiantati nel Settembre 2016, che ancora non hanno eseguito il primo controllo.

Il controllo a 3 mesi, richiesto per la fase pre-market, non è stato più eseguito dal paziente numero 18 in poi.

21 pazienti su 36 (58.3%) hanno raggiunto il follow up a 6 mesi.

17 pazienti su 36 (47.2%) hanno raggiunto il follow-up a un anno.

14 pazienti su 36 (38.9%) hanno raggiunto il follow-up a 18 mesi.

6 pazienti su 36 (16,7%) hanno raggiunto il follow-up a due anni.

Valutazione dell'efficacia: misurazione della performance del pacemaker

L'andamento dei valori medi della *soglia di pacing* al follow up è mostrato nel **grafico 4.6**.

Il valore medio della soglia di pacing a 1 mese dall'impianto in 32 pazienti è di 0.51 V (un paziente non si è sottoposto al controllo a 4 settimane). Il valore medio della soglia di pacing a 3 mesi in 17 pazienti è di 0.44 V; a 6 mesi in 21 pazienti è di 0.47 V; a 12 mesi in 17 pazienti è di 0.48 V; a 18 mesi in 14 pazienti è di 0.46 V; a 24 mesi in 6 pazienti è di 0.48 V.

I valori medi di *impedenza* sono mostrati nel **grafico 4.7**.

Il valore medio di impedenza in 32 pazienti ad 1 mese dall'impianto è di 640 Ohm (un paziente non si è sottoposto al controllo). Il valore medio di impedenza a 3 mesi in 17 pazienti è di 624 Ohm; a 6 mesi in 21 pazienti è di 615 Ohm; a 12 mesi in 17 pazienti è di 598 Ohm; a 18 mesi in 14 pazienti è di 596 Ohm; a 24 mesi in 6 pazienti è di 593 Ohm.

I valori medi di *sensing* sono mostrati nel **grafico 4.8**.

Il valore medio di sensing in 32 pazienti ad 1 mese dall'impianto è di 13.5 mV (un paziente non si è sottoposto al controllo a 4 settimane). Il valore medio di sensing a a 3 mesi in 17 pazienti è di 13.2 mV; a 6 mesi in 21 pazienti è di 12.5 mV; a 12 mesi in 17 pazienti è di 12.8 mV; a 18 mesi in 14 pazienti è di 12.5 mV; a 24 mesi in 6 pazienti è di 10.6 mV.

Valutazione della sicurezza

Il 100% dei pazienti al follow up è risultato libero da complicanze maggiori correlate al sistema e/o alla procedura.

Non ci sono state dislocazioni visibili radiologicamente, né infezioni sistemiche. Non ci sono state revisioni del sistema, nessun decesso correlato al sistema e/o alla procedura.

Un paziente è deceduto a distanza di 13 mesi dall'impianto per emorragia intracranica spontanea non correlata all'impianto né alla presenza del dispositivo.

Alcuni pazienti hanno presentato delle complicanze tardive non maggiori.

In un paziente, durante la visita di controllo, è stato riscontrato un peggioramento dello stato di salute con presenza di versamento pleurico e di edema periferico all'esame obiettivo, lieve compromissione della funzione ventricolare di sinistra (EF 48 %) all'ecocardiografia, per cui è stata posta diagnosi di scompenso cardiaco acuto. Il paziente riferiva episodi di dispnea da sforzo e di ortopnea notturna e per tale motivo alla luce dei reperti clinico-strumentali è stato disposto il ricovero per gli accertamenti e le cure del caso. In considerazione del peggioramento della funzione ventricolare di destra, è stato sottoposto a terapia con diuretici dell'ansa per via endovenosa e riprogrammato il pacemaker da VVIR 50/90 bpm ad 70/100 bpm, per migliorare la portata cardiaca. Durante la degenza il paziente è progressivamente migliorato, ed è stato dimesso dopo 7 giorni in buone condizioni.

Un altro paziente è stato ricoverato per il riscontro di un flutter atriale con risposta ventricolare ad elevata frequenza, per cui veniva trattato con betabloccante (bisoprololo) raggiungendo un adeguato controllo della frequenza cardiaca.

Ambedue gli eventi avversi sono stati considerati risolti senza necessità di dover reintervenire sul device.

In tutti i pazienti la guarigione dell'accesso venoso è avvenuta rapidamente e senza complicanze di alcun tipo. Nessun paziente ha manifestato episodi febbrili o infettivi dopo l'impianto del device.

Un paziente ha modificato la propria terapia dopo l'impianto del pacemaker, introducendo un β -bloccante per il controllo della pressione arteriosa.

5. DISCUSSIONE

Il nostro studio si proponeva di valutare l'affidabilità a lungo termine del Micra™ Transcatheter Pacing System (TPS), attualmente il più piccolo pacemaker senza fili al mondo in fase di utilizzo nell'essere umano.

I risultati principali di questo lavoro sono stati che nella nostra popolazione di studio il pacemaker senza fili Micra poteva essere impiantato con un elevato tasso di successo, senza complicanze maggiori, con una buona efficienza e con una performance nel follow-up ottimale.

L'**end point primario** di questa analisi è stato la valutazione dell'outcome a lungo termine, in termini di efficacia e sicurezza, nella popolazione di studio sottoposta ad impianto di pacemaker senza fili Micra, con particolare attenzione nei confronti dei pazienti che hanno raggiunto il follow-up ad almeno un anno.

I valori medi della soglia di pacing, dell'ampiezza dell'onda R e dell'impedenza all'impianto sono risultati rispettivamente di 0.5 V, 10.5 mV e 695 Ohm. Già in questa fase, quindi, le misure elettriche hanno mostrato un adeguato margine di sicurezza rispetto ai valori raccomandati (soglia di stimolazione < 1 V / 0.24 ms, ampiezza dell'onda R > 5 mV, impedenza 400-1500 Ohm). La valutazione delle *misure elettriche* al follow-up, espressione della performance del dispositivo a medio-lungo termine, è stata più che soddisfacente in confronto ai dati disponibili sui pacemaker tradizionali e su altri pacemaker senza fili. I valori di soglia di pacing, espressione dell'energia necessaria per stimolare il muscolo cardiaco, si sono mantenuti bassi e stabili nel tempo. Solitamente, la soglia di stimolazione elettrica aumenta nelle 2-4 settimane che seguono l'impianto, raggiunge un picco e si riduce, stabilizzandosi dopo 6-8 settimane. Questo andamento è dovuto al processo fibrotico che si sviluppa attorno all'elettrodo, a causa della risposta infiammatoria nei confronti del corpo estraneo. Grazie all'utilizzo di elettrodi a rilascio di steroidi, con il pacemaker Micra l'aumento della soglia è molto meno marcato. Inoltre, essendo gli arpioncini di ancoraggio lontani dall'elettrodo, la fibrosi tende a localizzarsi a distanza dall'interfaccia elettrodo-tessuto, garantendo una performance elettrica migliore rispetto agli elettrocateri tradizionali e agli altri device leadless come il Nanostim, in cui la vite di fissaggio si trova in prossimità del catodo (**Figura 5.1.**)

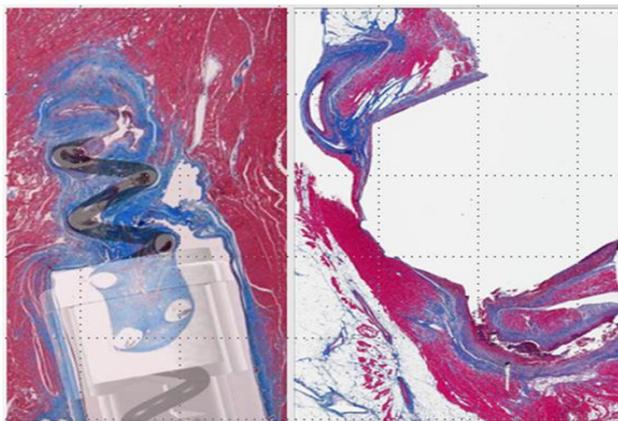


Figura 5.1. Un'interfaccia ottimale tra tessuto ed elettrodo consente di mantenere una soglia bassa e stabile A sinistra si osserva l'immagine istologica di un elettrodo a fissazione attiva. L'area blu intorno all'elica corrisponde ad una zona di fibrosi e determina un aumento della soglia di stimolazione. A destra si osserva l'immagine istologica di un dispositivo Micra, con scarsa reazione fibrotica attorno all'elettrodo.

Abbiamo riscontrato un miglioramento significativo dei valori di sensing dall'impianto alla dimissione, fino al primo mese di follow-up, successivamente una stabilizzazione dei valori fino ai 18 mesi di follow-up, seguita da una riduzione con ritorno graduale ai valori registrati al momento dell'impianto. L'impedenza ha invece dimostrato una progressiva e significativa riduzione dei propri valori dall'impianto in poi.

La valutazione della *sicurezza* ha confermato l'assenza di eventi avversi seri legati al dispositivo o alla procedura. Non si sono verificate dislocazioni del device e nessun paziente ha avuto episodi infettivi locali o sistemici. Un paziente è deceduto per una emorragia intracranica spontanea a 13 mesi dall'impianto, non correlata alla procedura né al dispositivo.

I pazienti sono stati ascoltati telefonicamente per la valutazione dell'outcome clinico. Quasi tutti hanno riferito di essere in buone condizioni di salute, con ritorno allo svolgimento delle consuete attività quotidiane, dopo brevissimo tempo dall'impianto. I pazienti sintomatici per astenia, palpitazioni, sincope, dispnea, hanno riferito anche un miglioramento della sintomatologia a seguito dell'intervento.

Un paziente con ipertensione arteriosa, obesità, sindrome delle apnee ostruttive del sonno, BPCO e FA bradicardica permanente, ha riferito di non aver percepito alcun miglioramento della dispnea né, più in generale, delle proprie condizioni di salute. Resta comunque difficile una valutazione precisa dell'impatto che la stimolazione cardiaca può aver avuto sulle sue condizioni generali, viste le numerose comorbidità.

Un altro paziente, con indicazione all'impianto per sincopi recidivanti di origine sconosciuta, ha riferito di aver avuto un altro episodio sincopale dopo l'installazione del device. Nonostante le indagini iniziali sembrassero escludere l'origine neurogena, gli ultimi sviluppi supporterebbero l'ipotesi di un attacco epilettico. Tutto ciò è ulteriormente avvalorato dall'evidenza, ai controlli di follow-up, che il pacemaker risulti non essere mai entrato in funzione da quando è stato impiantato.

Un altro paziente con indicazione all'impianto per FA bradifrequente, sottoposto ad espianto di dispositivo preesistente per infezione e decubito della tasca, riferisce persistenza di palpitazioni e vertigini. Il paziente, affetto anche da silicosi polmonare, non ha riscontrato un miglioramento della dispnea.

Un altro paziente, portatore di bioprotesi aortica, con infezione dell'apparato di stimolazione preesistente è stato trattato mediante intervento di estrazione transvenosa degli elettrocateri e successivo reimpianto di pacemaker monocamerale Micra. Il paziente giungeva presso la nostra U.O. per artralgie, mialgie, febbre serotina, sudorazione notturna importante, edema del volto ed edemi declivi agli arti inferiori, con incremento degli indici di flogosi da circa un mese. Per il persistere della sintomatologia era stato già ricoverato presso la Reumatologia Universitaria, dove aveva eseguito emocolture al picco febbrile, risultate negative, ed ecocardiogramma transesofageo, che non mostrava presenza di vegetazioni né sulla protesi aortica, né sulle altre valvole o sugli elettrocateri. Aveva eseguito poi una PET, che mostrava captazione diffusa a livello periprotetico e lungo l'elettrocatero, nel tratto intracardiaco ventricolare. La scintigrafia con leucociti marcati aveva fornito dati contrastanti, mostrando una captazione soltanto lungo l'elettrocatero nel ventricolo destro. Per tale motivo, si è ritenuto di dover procedere al solo espianto del pacemaker preesistente e all'installazione di un device Micra lasciando la bioprotesi aortica, considerando anche il parere avverso del cardiocirurgo alla sostituzione della valvola. Per il continuo persistere di febbre e indici di flogosi elevati, il paziente continuava la terapia antibiotica per un mese, senza risoluzione della sintomatologia. Dopo un ulteriore ricovero in reumatologia, in cui ripeteva gli esami di laboratorio e di imaging, si è posto il sospetto di vasculite, per cui veniva eseguita biopsia renale. L'esame istologico ha poi confermato la diagnosi. Il quadro generale, piuttosto complesso, non è ancora ben definito e non è stata fornita la documentazione degli accertamenti del caso. Un'ipotesi potrebbe essere quella dell'evento infettivo verificatosi in concomitanza o in

sovrapposizione all'evento reumatologico. Dopo terapia con corticosteroidi e immunosoppressori, le condizioni cliniche del paziente sono in netto miglioramento.

Uno dei possibili rischi attribuiti all'impianto di un sistema di stimolazione senza fili è lo sviluppo di complicanze a livello dell'accesso vascolare, come trombosi, ematoma, pseudoaneurisma, fistola arterovenosa o embolia. Il pacemaker Micra, infatti, ha un diametro più largo rispetto a quello degli elettrocateri di stimolazione tradizionale e pertanto richiede l'utilizzo di un introduttore di ampio calibro in vena femorale. Nel nostro studio, tuttavia, nessun paziente ha presentato complicanze di alcun tipo a livello dell'accesso venoso, la cui guarigione è avvenuta rapidamente.

Tutti i pazienti, ma in particolare quelli più giovani con esigenze estetiche, si sono mostrati entusiasti del dispositivo *leadless*, affermando di preferirlo al pacemaker tradizionale. L'assenza di cicatrici e di segni visibili della presenza del device ha sicuramente favorito l'accettazione da parte del paziente del dispositivo stesso.

La maggior parte della popolazione di studio ha proseguito la terapia consigliata al momento della dimissione dal reparto. Possiamo quindi affermare che la presenza del dispositivo non pregiudicava la prosecuzione della terapia né l'utilizzo di farmaci cardioattivi. Un paziente ha introdotto β -bloccanti per il controllo della pressione arteriosa, farmaco che prima dell'impianto non poteva assumere a causa della fibrillazione atriale bradifrequente con pause.

L'analisi dei dati raccolti al follow-up ha confermato, quindi, l'efficacia e la sicurezza del pacemaker Micra a distanza di mesi dall'impianto. I risultati ottenuti nella nostra casistica mostrano il mantenimento nel tempo di misure elettriche adeguate e una sopravvivenza libera da complicanze maggiori correlate al dispositivo e/o alla procedura nel 100% dei pazienti impiantati (n= 36). Il profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine è risultato sovrapponibile a quello del *Micra Transcatheter Pacing Study*.

Uno degli **end point secondari** della nostra analisi è stato la valutazione del tasso di successo dell'impianto, dell'efficienza in termini di durata della procedura, della fluoroscopia e dell'ospedalizzazione.

Il tasso di successo all'impianto è stato del 100% (n=36). Pur non potendo confrontare statisticamente il nostro campione con quelli riportati in letteratura, il tasso di successo dell'impianto è risultato essere uguale a quello dello studio preliminare su 140 pazienti impiantati con Micra⁹⁰ (100%) e superiore a quello del *Micra Transcatheter Pacing Study*

su 725 pazienti⁹¹ (99.2%) e soprattutto a quello dello studio *LEADLESS II* sul pacemaker Nanostim⁸² (95.8%) (**Grafico 4.4**).

Per 22 pazienti su 36 (61%) non c'è stato bisogno di alcun riposizionamento del dispositivo dopo l'impianto. Confrontando i dati, nello studio *LEADLESS II* l'impianto del Nanostim è avvenuto con successo al primo tentativo nel 70.2% dei casi⁸², mentre nello studio preliminare su 140 pazienti impiantati con Micra nel 59% dei casi⁹⁰ e nel *Micra Transcatheter Pacing Study*, sulla coorte totale di pazienti, nel 66.7%⁸³ dei casi.

La sede principale di posizionamento è stata il setto apicale in 16 casi su 36 (44.4%), seguita dalla regione settale media in 14 casi (39%), l'apice del ventricolo destro in 3 casi (8.3%), il tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) nei restanti 3 casi (8.3%). Nella coorte totale di pazienti del *Micra Transcatheter Pacing Study* la sede principale era l'apice⁸³, mentre nella coorte di pazienti dello studio *LEADLESS II* la sede principale era il tratto d'efflusso del ventricolo destro (RVOT) e il setto.⁸² Secondo la nostra analisi, la regione settale apicale è risultata essere particolarmente idonea all'ancoraggio del dispositivo in quanto meno soggetta a perforazione cardiaca, complicanza che in effetti non si è verificata nella nostra esperienza. Alcuni casi di perforazione cardiaca sono stati documentati in letteratura in seguito all'impianto di device senza fili, in particolare dopo l'impianto del pacemaker Nanostim.⁸² Il differente meccanismo di fissazione dei due dispositivi leadless, cioè l'ancoraggio con arpioncini per il Micra e la vite non retrattile per il Nanostim, potrebbe spiegare il motivo per cui la perforazione del ventricolo destro con un pacemaker Micra sia un evento più raro.

La durata media della procedura è stata di 31.6 minuti (range 15-95 minuti).

Il tempo medio di fluoroscopia è stato di 14 minuti (range 6-39 minuti).

Il tempo medio di procedura risulta sovrapponibile a quello degli studi precedenti riportati in letteratura, così come il tempo di fluoroscopia (**Grafico 4.5**). Occorre tuttavia considerare che l'impianto del pacemaker Micra prevede una curva di apprendimento nell'utilizzo di nuovi materiali e tecniche, motivo per cui il tempo necessario per l'impianto sta progressivamente diminuendo.

La durata dell'ospedalizzazione è stata, nella maggior parte dei casi, di 24 ore. Con i pacemaker tradizionali il tempo medio di ricovero è generalmente maggiore, poiché dopo l'impianto il paziente viene tenuto a letto per le prime 24 ore, poi sottoposto ad altre 24 ore di osservazione prima della dimissione. Questo per ridurre al minimo le sollecitazioni che

potrebbero portare a una dislocazione precoce degli elettrocateri appena impiantati. Nel caso del device senza fili, invece, tale accorgimento non è necessario.

L'altro **end point secondario** è stato la valutazione delle indicazioni specifiche all'impianto di pacemaker leadless, ponendo particolare attenzione nei confronti di quelle situazioni con presumibile beneficio atteso rispetto alla stimolazione tradizionale.

Pur trovando indicazione in tutti i pazienti che richiedano una stimolazione monocamerale permanente, il Micra potrebbe infatti rivelarsi superiore rispetto al pacemaker tradizionale nelle seguenti categorie:

- pazienti con accessi venosi superiori (vene cefalica dx o sx, ascellare o succlavia sx o dx) inutilizzabili (occlusione trombotica, stenosi di varia natura, stenosi da cateteri abbandonati);
- malformazioni congenite che non permettono l'accesso al ventricolo destro dalla vena cava superiore (o che lo rendono molto difficile o non adeguato, ad esempio persistenza di vena cava sinistra, post-Fontan, ecc.);
- pazienti precedentemente impiantati con sistemi di stimolazione tradizionali che si sono infettati e che sono stati sottoposti ad una procedura di estrazione (pazienti post-estratti);
- pazienti con accessi vascolari permanenti (ad esempio, pazienti sottoposti a dialisi) che potrebbero aumentare il rischio infettivo di un sistema di stimolazione tradizionale;
- pazienti con comorbidità (diabete, insufficienza renale cronica, BPCO, ecc.) che presentano un profilo di rischio infettivo superiore rispetto a un paziente senza comorbidità;
- pazienti che, per conformazioni anatomiche toraciche e/o attività personali, professionali e non, che coinvolgono la muscolatura toracica, risultino particolarmente esposti al rischio di rottura degli elettrocateri tradizionali.

Abbiamo voluto enfatizzare questo punto, valutando se l'aspettativa di un miglior outcome con la stimolazione senza fili sia stata soddisfatta o meno.

A tale scopo, abbiamo diviso la popolazione di studio in due gruppi:

1. pazienti con presumibile beneficio atteso dall'impianto di un pacemaker Micra rispetto alla stimolazione tradizionale (pregressa infezione del device, alto rischio infettivo, scarsità di accessi venosi centrali superiori, necessità lavorative e/o estetiche...)
2. pazienti senza beneficio atteso dall'impianto di un pacemaker Micra rispetto al pacemaker tradizionale.

Su 36 pazienti appartenenti alla popolazione totale di studio, 13 (circa il 36%) potevano godere di un presumibile beneficio dall'impianto di un pacemaker Micra, rientrando così nel primo gruppo.

In un paziente di 44 anni, artigiano di professione, la scelta di ricorrere alla stimolazione senza fili è stata dettata sia da bisogni estetici che da esigenze lavorative. La dislocazione degli elettrocatteteri è infatti la complicanza a breve termine più frequente nel caso di pacemaker tradizionali, spesso favorita da un comportamento scorretto da parte del paziente con svolgimento di attività fisiche che vadano a sollecitare eccessivamente il movimento degli elettrocatteteri.^{92,93} Traumi ripetuti possono portare anche a usura e danneggiamento fino a rottura completa dell'elettrocattetere; tale evento può verificarsi lungo il decorso extravascolare o intravascolare, per stress meccanico o compressione nello spazio compreso tra clavicola e prima costa. Il malfunzionamento degli elettrocatteteri è collegato spesso ad esiti clinici avversi, rappresentando una delle cause più comuni di revisione chirurgica del sistema di stimolazione cardiaca.^{94,95} È chiaro quindi come l'impianto di un device tradizionale potesse rappresentare una limitazione importante in un soggetto di questo tipo. Come ci aspettavamo, il paziente ha riferito di aver tratto un enorme giovamento dall'impianto del Micra e di essere ritornato a svolgere le consuete attività quotidiane, compresa l'attività sportiva.

In 5 pazienti su 13, la scelta è ricaduta sul pacemaker leadless a causa dell'elevato rischio infettivo. I pazienti avevano avuto infezione della tasca sottocutanea in cui alloggiava il generatore, trattata mediante estrazione transvenosa dell'apparato di elettrostimolazione in toto e successiva sostituzione con Micra. In presenza di infezione della tasca, il problema cruciale riguarda la contaminazione degli elettrocatteteri, sia per le loro caratteristiche fisiche, sia perché rappresentano la parte "fissa" del sistema, più difficile da estrarre rispetto al generatore. La presenza di un lume cavo e la porosità dell'isolante si prestano alla colonizzazione batterica e sono anche concausa dell'inefficacia della terapia

antibiotica e conservativa. Gli elettrocateri possono anche veicolare l'infezione dalla tasca sottocutanea al torrente ematico e al cuore, favorendo lo sviluppo di endocardite, endoplastite e sepsi. Essi rappresentano quindi l'elemento essenziale dei pacemaker cardiaci, ma allo stesso tempo l'anello debole della catena.⁹⁶ Con il pacemaker Micra, l'assenza del generatore azzerava il rischio di erosione e di formazione di ematoma nella tasca sottocutanea e di conseguenza anche il rischio di infezione locale, con possibili lunghi periodi di degenza ospedaliera e necessità di reinterventi⁹⁷. Inoltre, la mancanza del materiale plastico in silicone e poliuretano dell'elettrocatero tradizionale rende poco probabile la colonizzazione da parte dei microorganismi, in particolare Gram positivi. Nei pazienti con infezione della tasca sottoposti ad espianto del device preesistente e sostituzione con Micra, il beneficio atteso era la libertà da eventi infettivi nel periodo successivo all'impianto. Sebbene, per alcuni di essi, il periodo intercorso di follow-up sia ancora limitato, nessuno ha presentato infezioni locali o sistemiche che possano essere correlate in alcun modo alla presenza del Micra.

In un paziente l'indicazione specifica alla stimolazione senza fili era legata alla presenza di neurostimolatori subtalami in tasca prepettorale destra e sinistra. Al paziente era stata fatta diagnosi di malattia di Parkinson nel 1990; circa 20 anni dopo era stato proposto l'impianto bilaterale di neurostimolatori subtalami (DBS, *Deep Brain Stimulation*). I generatori sono stati posizionati in sede sottoclavicolare. Il paziente aveva presentato episodio sincopale per cui accedeva al pronto soccorso, dove l'ECG evidenziava riscontro di BAV totale parossistico, per cui veniva posta indicazione all'impianto di pacemaker. L'impianto di un pacemaker tradizionale veniva considerato controindicato, viste anche le raccomandazioni a non impiantare pacemaker in prossimità del device DBS. La possibilità di impiantare un pacemaker epicardico è stata scartata a causa della fragilità della paziente e della sua esplicita volontà di non sottoporsi all'intervento chirurgico. Considerando quindi il contesto clinico, è stato proposto l'impianto di un pacemaker leadless Micra. Prima della procedura entrambi i dispositivi DBS sono stati disattivati; una volta completato l'impianto, sono stati riattivati e programmati in modalità differenti per testare eventuali interazioni indesiderate. Non sono state riscontrate interferenze degne di nota con le performance del pacemaker, né in modalità unipolare né in modalità bipolare, anche alla massima intensità di stimolazione cerebrale (4.5 V). In accordo con i neurologi, i due dispositivi DBS sono stati mantenuti, continuando la stimolazione unipolare precedente. Il decorso clinico post-operatorio è stato regolare, senza alcuna evidenza di interferenza tra i

due dispositivi DBS e il PM Micra.⁹⁸ Il DBS è ampiamente accettato per la terapia della malattia di Parkinson avanzata. Nei pazienti che richiedono pacemaker cardiaci, le preoccupazioni riguardano possibili interferenze elettriche, soprattutto quando il dispositivo DBS lavora in modalità unipolare.⁹⁹ Il nostro caso suggerisce che un pacemaker leadless può essere impiantato in concomitanza di dispositivi DBS, garantendo un buon profilo di sicurezza, con minore probabilità di interferenza rispetto ai pacemaker tradizionali.

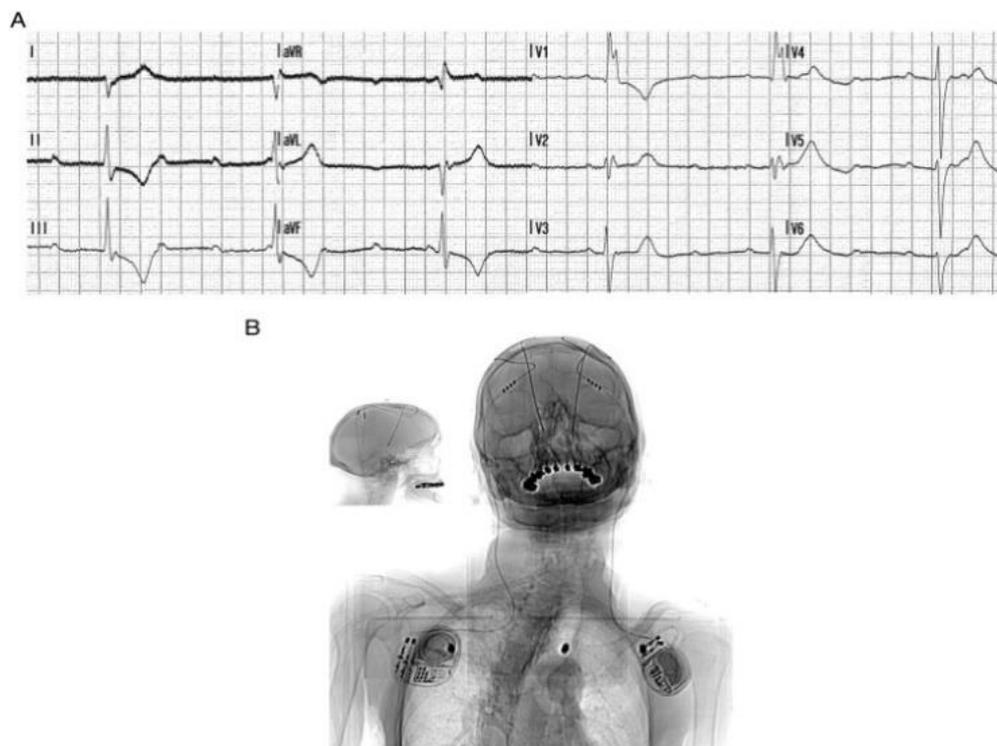


Figura in alto: elettrocardiogramma registrato in pronto soccorso, che mostra il BAV completo. Figura in basso: Immagine scout TC che mostra la presenza dei due generatori sub cutanei, in regione prepettorale sinistra e destra.

Nel sottogruppo di pazienti con indicazioni specifiche all'impianto di Micra, altri 5 presentavano CVC o fistola arterovenosa per emodialisi. La presenza di accessi vascolari permanenti, aumentando notevolmente il rischio infettivo, rappresenta una limitazione all'impianto di pacemaker tradizionale e suggerirebbe l'impianto di un pacemaker leadless. Nessuno dei 5 pazienti impiantati ha avuto episodi febbrili o infettivi nel periodo successivo all'impianto, confermando il beneficio atteso.

Infine, in un paziente portatore di pacemaker definitivo VVI, è stata posta indicazione all'impianto di Micra per l'elevato rischio di Sindrome della vena cava superiore. Il paziente era stato infatti precedentemente sottoposto a 3 sostituzioni del dispositivo per

malfunzionamento, con successivo sviluppo di trombosi della vena succlavia di destra. Vista la scarsità di accessi venosi, e la possibilità di sviluppo di una sindrome della vena cava superiore qualora l'impainto di un elettrocatetere a sinistra avesse determinato la trombizzazione della vena succlavia omolaterale, l'opzione leadless è sembrata quella migliore. Anche in questo caso, le aspettative sono state soddisfatte e il paziente non ha presentato episodi infettivi di alcun tipo.

5.1 Prospettive future

Ad un anno dalla commercializzazione del pacemaker Micra nel mercato europeo, sono state più di 1250 le procedure di impianto eseguite in Europa, più di 180 quelle eseguite in Italia. Attualmente sono circa 35 i centri nel nostro Paese autorizzati a eseguire l'impianto. Le evidenze presentate al recente congresso mondiale di aritmologia *Cardiostim 2016* confermano i dati di sicurezza ed efficacia riscontrati nel corso degli studi e riconoscono il sistema Micra TPS come una delle “*best innovation*” rilasciate dall'industria.

La tecnologia leadless ha dimostrato di offrire una valida alternativa alla cardiostimolazione tradizionale in pazienti selezionati, nei quali il beneficio atteso risulta superiore ai rischi procedurali, peraltro rari e in genere poco rilevanti. Nonostante i recenti studi attestanti la sicurezza dei dispositivi senza fili, tuttavia, gli impianti eseguiti sono ancora pochi.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Gli sviluppi futuri riguarderanno soprattutto la gestione al momento dell'esaurimento della batteria. Mentre il recupero e il riposizionamento immediato è stato già studiato e descritto, non esistono ad oggi dati certi sulla rimozione del sistema a distanza di tempo. Non è ancora chiaro se sia preferibile il recupero e il reimpianto, piuttosto che l'aggiunta di nuovo sistema a quello già presente.⁷⁸ Indagini di imaging invasive e non invasive potrebbero rivelarsi utili, soprattutto per valutare il grado di endotelizzazione, in pazienti con pacemaker leadless che richiedono espianto.¹⁰³

Un recente studio dell'Università del Minnesota, eseguito su sei cuori estratti da cadavere ed un cuore scartato perché ritenuto non valido per il trapianto, ha dimostrato che dispositivi Micra multipli potrebbero essere collocati nel ventricolo destro, senza interazioni tra di essi. Le conclusioni dello studio sottolineavano la possibilità di impiantare fino a tre dispositivi, in alcuni casi potenzialmente anche di più.¹⁰⁴

Un altro interessante ambito di ricerca potrebbe riguardare le fonti di energia alternativa, come la possibilità di trasformare l'energia cinetica del miocardio in energia per il funzionamento del dispositivo, ovviando così al problema dell'esaurimento della batteria.

⁷⁷Attualmente l'utilizzo del pacemaker Micra è limitato a pazienti con indicazione alla stimolazione monocamerale, ma è probabile che in futuro la comunicazione wireless tra diversi dispositivi apra le porte alla stimolazione bicamerale/biventricolare. In questo modo, le indicazioni all'impianto di dispositivi *leadless* si estenderebbero ad una popolazione molto più ampia.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, i risultati del nostro studio dimostrano come il pacemaker senza fili Micra sia efficace in termini di performance elettrica e presenti un ottimo profilo di sicurezza, risultando affidabile anche a medio e a lungo termine. La procedura d'impianto si conferma essere fattibile, con un'altissima percentuale di successo e con una buona efficienza. Il nostro studio suggerisce inoltre come il Micra possa rivelarsi superiore rispetto alla stimolazione tradizionale in pazienti selezionati.

7. GRAFICI E TABELLE

Popolazione di studio e caratteristiche

Età - anni Media \pm DS range	77.58 \pm 9.26 44 – 90
Sesso - n° (%) maschi femmine	26 (72) 10 (28)
Frazione di eiezione - % * Media \pm DS range	57 \pm 5.25 45 - 70

DS:deviazione standard; *i dati sono disponibili per 30 pazienti (83%)

Tabella 4.1. Popolazione di studio e caratteristiche.

Comorbidità

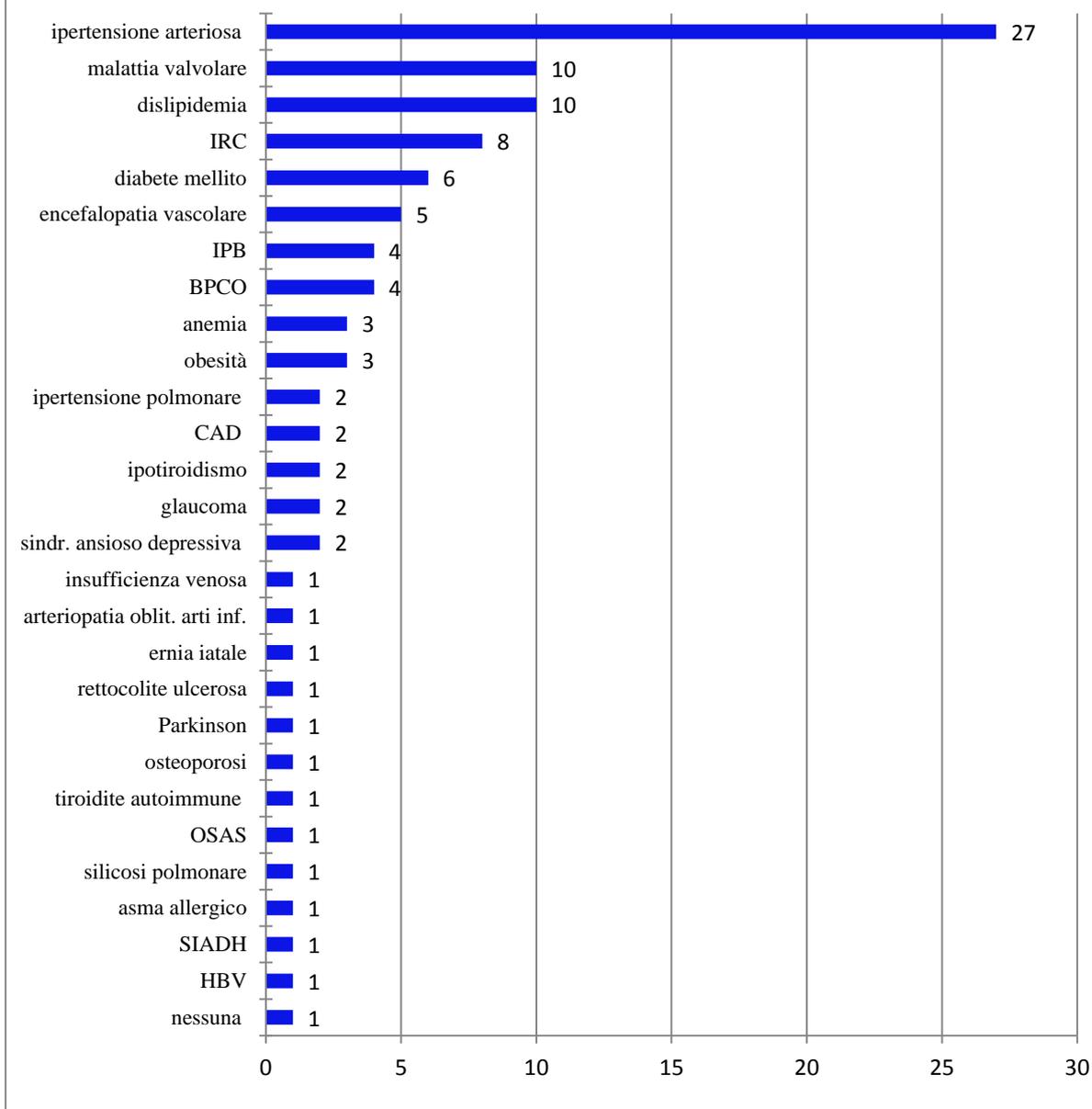


Tabella 4.2. Comorbidità dei pazienti appartenenti alla popolazione di studio.

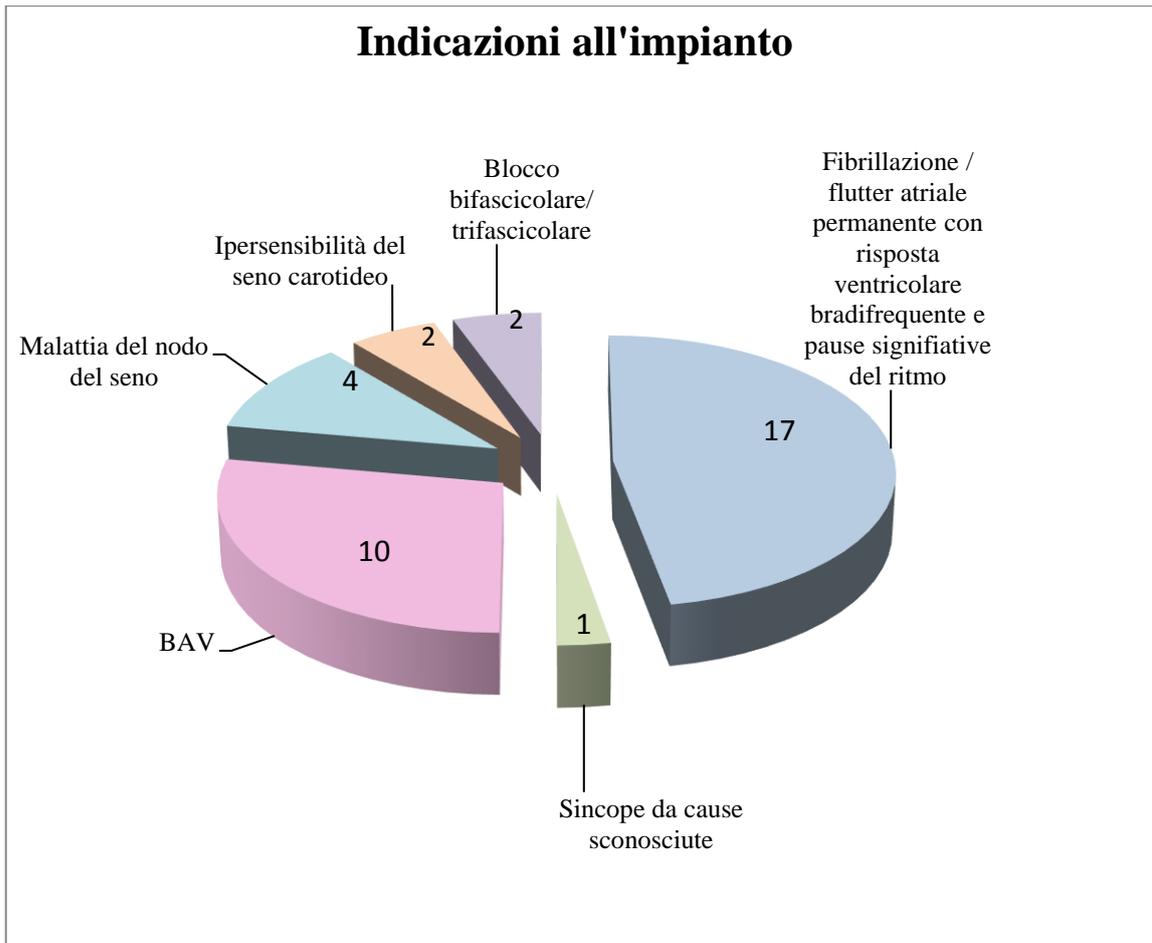


Grafico 4.3. Indicazioni all'impianto nei pazienti appartenenti alla popolazione di studio.

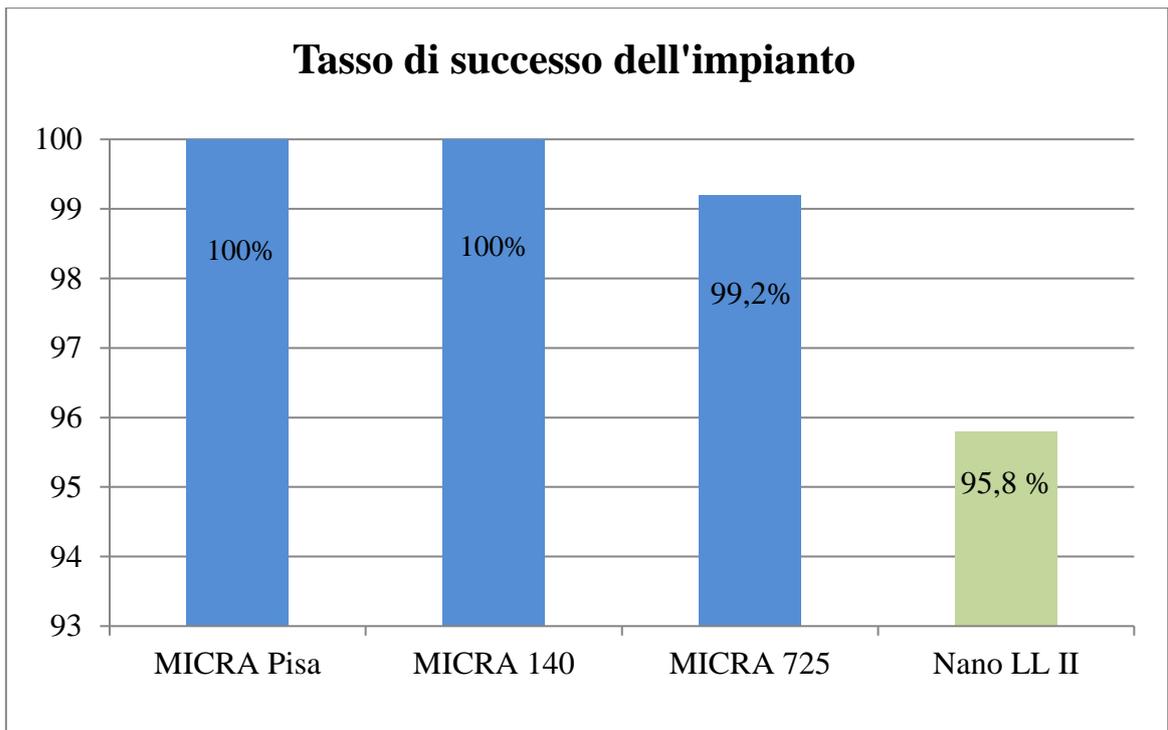


Grafico 4.4. Tasso di successo all'impianto nella popolazione in studio; confronto con le casistiche riportate in letteratura.

MICRA 725 ⁹¹

MICRA 140 ⁹⁰

Nano LL II ⁸²

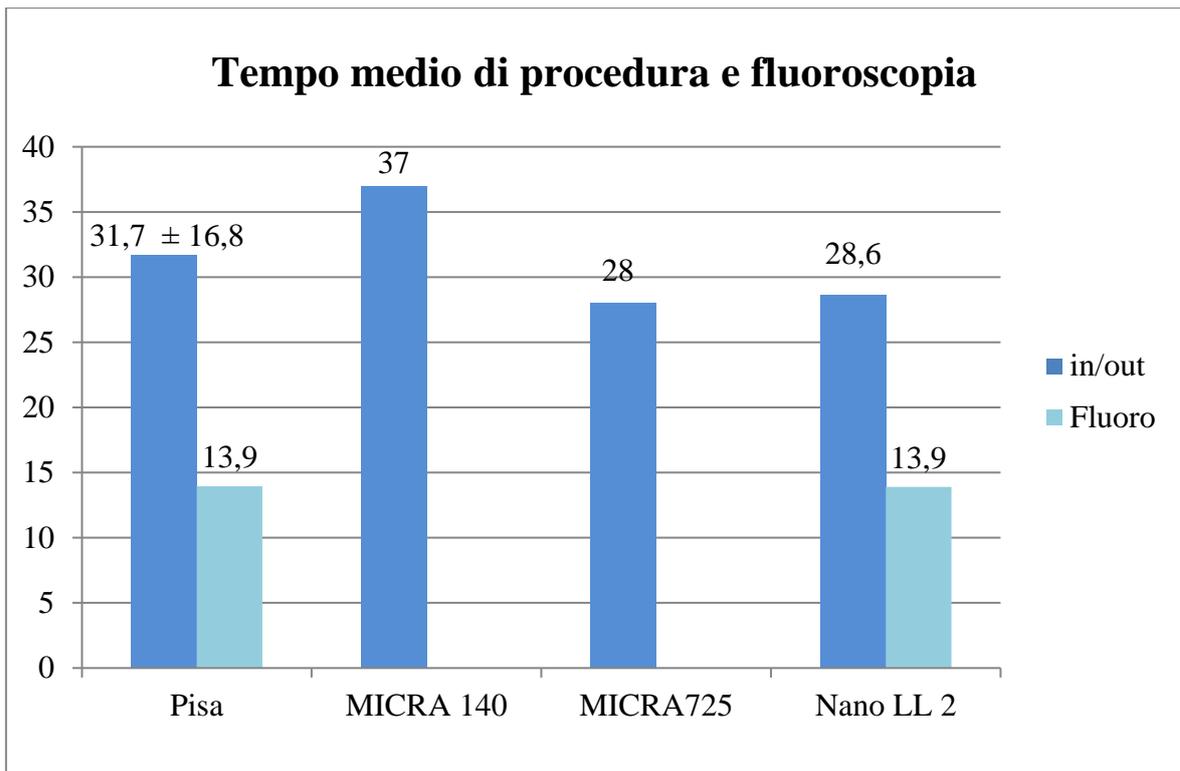


Grafico 4.5. Tempo medio di procedura e di fluoroscopia; confronto con le casistiche riportate in letteratura.

MICRA 725⁹¹

MICRA 140⁹⁰

Nano LL II ⁸²

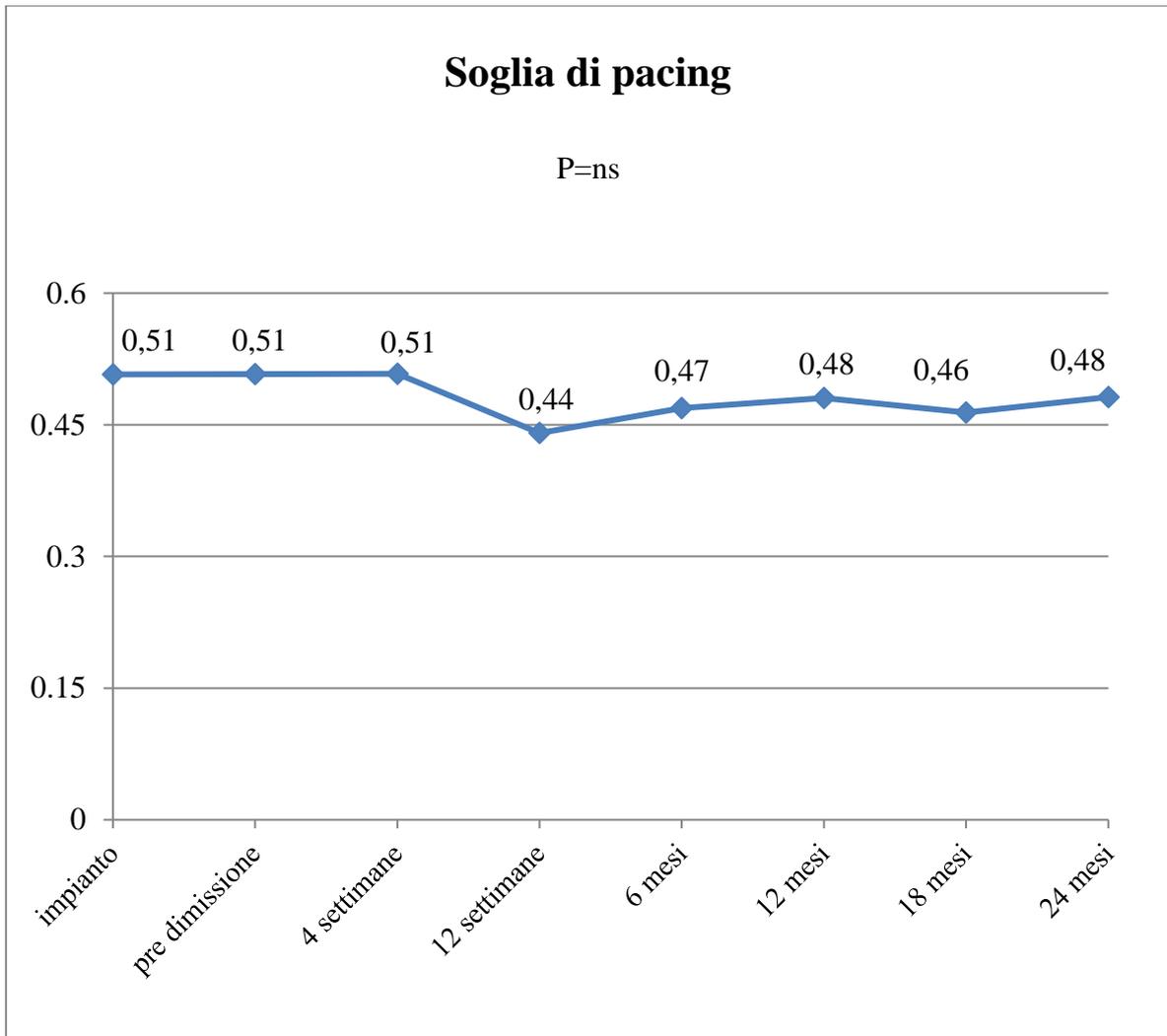


Grafico 4.6. Soglia di pacing espressa in V/0.24 ms al momento dell'impianto, al momento della dimissione, al follow-up a 1, 3, 6, 12, 18 e 24 mesi.

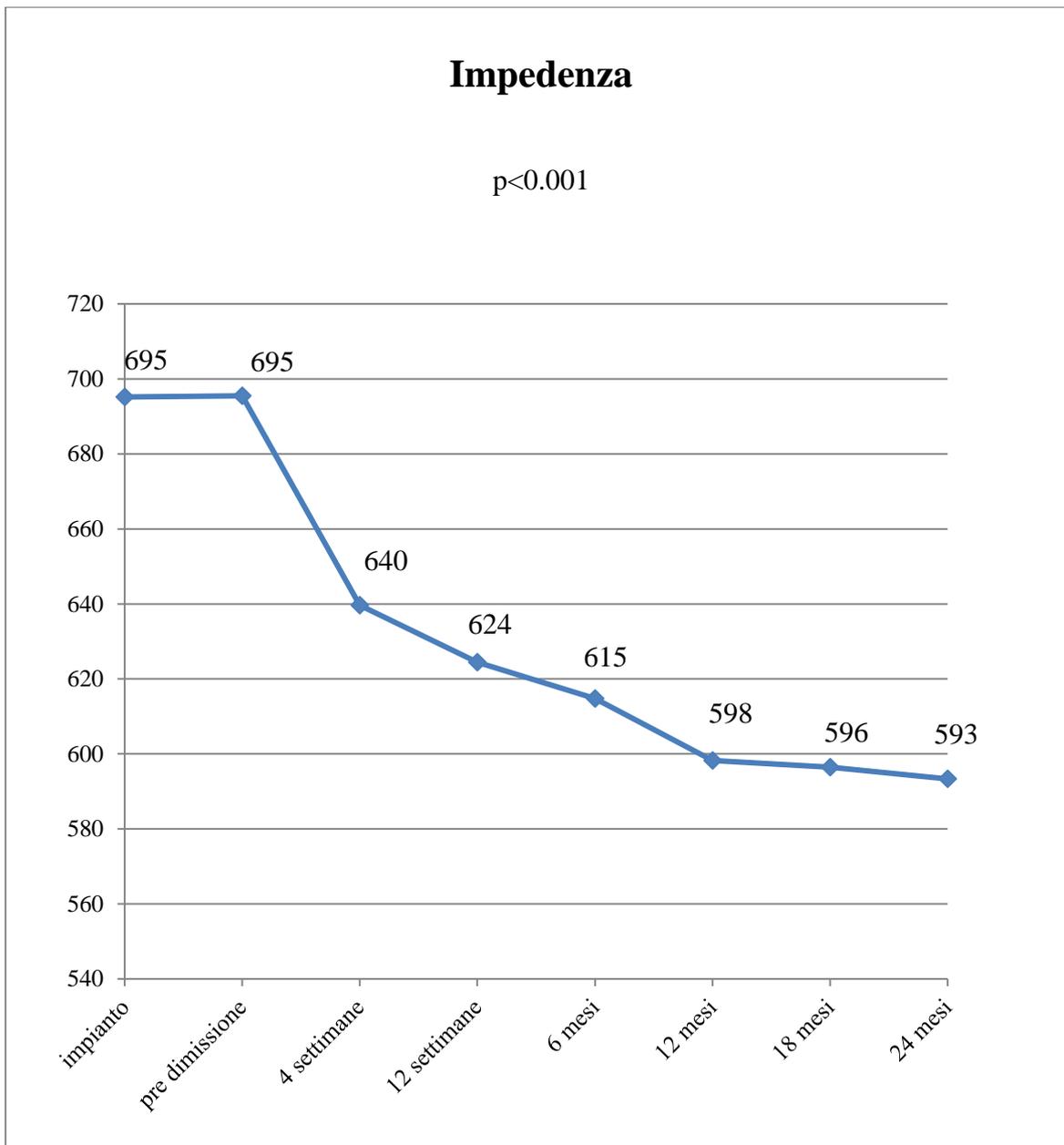


Grafico 4.7. Valori medi di impedenza espressa in Ohm al momento dell'impianto, al momento della dimissione, al follow-up a 1, 3, 6, 12, 18, 24 mesi.

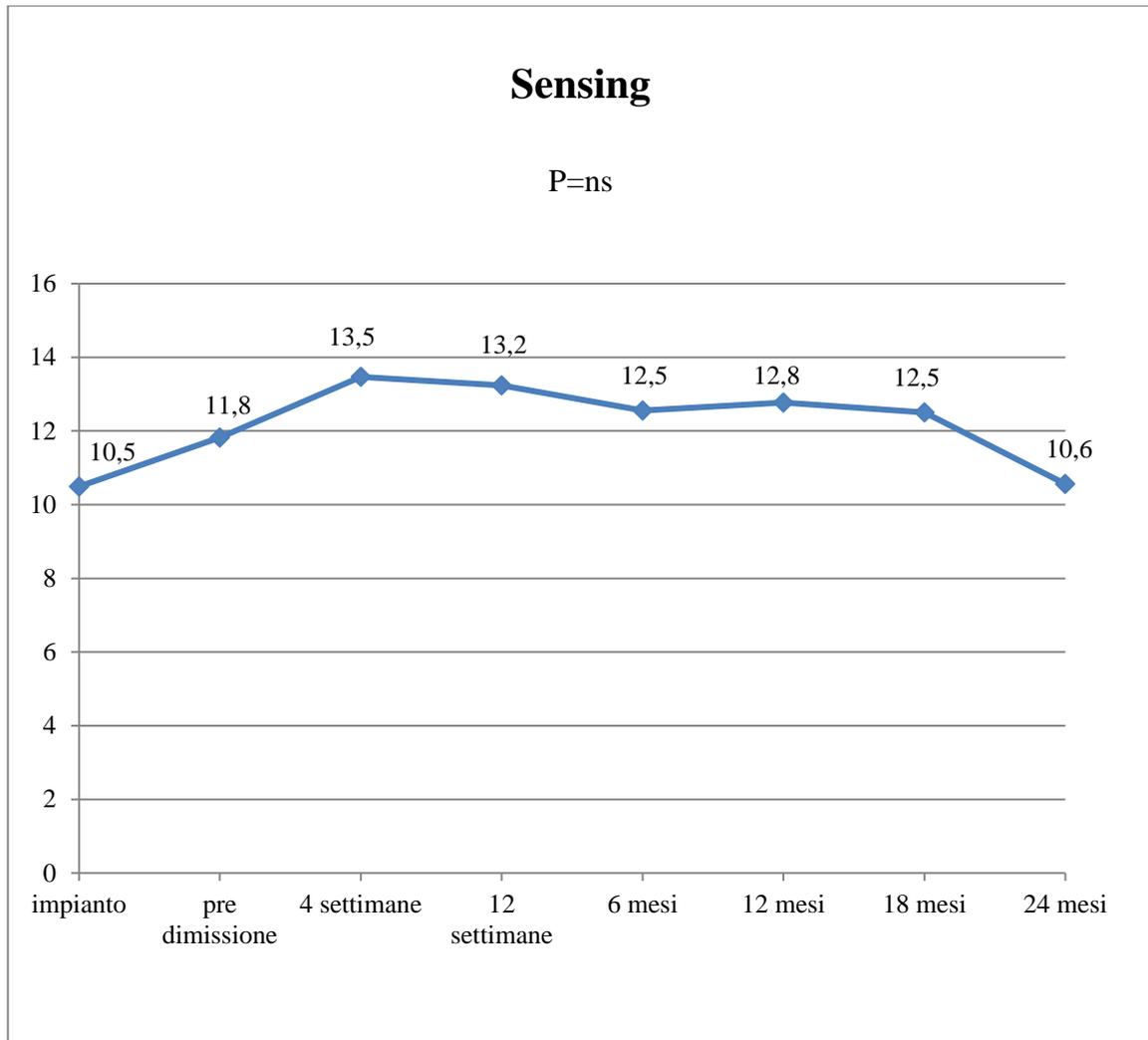


Grafico 4.8. Valori di sensing espressi in mV al momento dell'impianto, al momento della dimissione, al follow up a 1, 3, 6, 12, 18, 24 mesi.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Galvani L. De viribus electricitatis in motu musculari commentarius. Bononiæ: Typographia Institutii Scientiarum; 1791.
2. Bernabeo R. Luigi Galvani (1798-1998): fra biologia e medicina. Bologna: Cooperativa Libreria Universitaria Editrice Bologna; 1999.
3. Nelson GD. A brief history of cardiac pacing. *Texas Heart Institute journal* 1993; **20**(1): 12-8.
4. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA. General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Annals of surgery* 1950; **132**(3): 531-9.
5. Zoll PM. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *The New England journal of medicine* 1952; **247**(20): 768-71.
6. Kenny T. The Nuts and Bolts of Cardiac Pacing. 2nd ed. New York: Wiley; 2011.
7. Elmqvist R. Review of early pacemaker development. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1978; **1**(4): 535-6.
8. Nicholls M. Pioneers of cardiology: Rune Elmqvist, MD. *Circulation* 2007; **115**(22): f109-11.
9. Glenn WW, Mauro A, Longo E, Laviertes PH, Mackay FJ. Remote stimulation of the heart by radiofrequency transmission. Clinical application to a patient with Stokes-Adams syndrome. *The New England journal of medicine* 1959; **261**: 948-51.
10. Haddad SA, Houben RP, Serdijn WA. The evolution of pacemakers. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society* 2006; **25**(3): 38-48.
11. Varma N, Ricci RP. Telemedicine and cardiac implants: what is the benefit? *European heart journal* 2013; **34**(25): 1885-95.
12. Amin Karami M, Inman DJ. Powering pacemakers from heartbeat vibrations using linear and nonlinear energy harvesters. *Applied Physics Letters* 2012; **100**(4): 042901.
13. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; **51**(21): e1-62.
14. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *European heart journal* 2007; **28**(18): 2256-95.
15. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1996; **19**(5): 747-51.
16. Damato AN, Lau SH, Helfant R, et al. A study of heart block in man using His bundle recordings. *Circulation* 1969; **39**(3): 297-305.
17. Glikson M, Dearani JA, Hyberger LK, Schaff HV, Hammill SC, Hayes DL. Indications, effectiveness, and long-term dependency in permanent pacing after cardiac surgery. *The American journal of cardiology* 1997; **80**(10): 1309-13.
18. Hayes DL. Evolving indications for permanent pacing. *The American journal of cardiology* 1999; **83**(5B): 161D-5D.
19. Kastor JA. Atrioventricular block (second of two parts). *The New England journal of medicine* 1975; **292**(11): 572-4.
20. Rosen KM, Gunnar RM, Rahimtoola SH. Site and type of second degree A-V block. *Chest* 1972; **61**(2): 99-100.
21. Johnson RL, Averill KH, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 67,375 asymptomatic subjects. VII. Atrioventricular block. *The American journal of cardiology* 1960; **6**: 153-77.
22. Narula OS. Wenckebach type I and type II atrioventricular block (revisited). *Cardiovascular clinics* 1974; **6**(1): 137-67.
23. Denes P, Levy L, Pick A, Rosen KM. The incidence of typical and atypical A-V Wenckebach periodicity. *American heart journal* 1975; **89**(1): 26-31.

24. Strasberg B, Amat YLF, Dhingra RC, et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981; **63**(5): 1043-9.
25. Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. *Circulation* 1974; **49**(4): 638-46.
26. Gallastegui J, Hariman RJ. Indications for intracardiac electrophysiologic studies in patients with atrioventricular and intraventricular blocks not associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1987; **75**(4 Pt 2): III103-9.
27. Barold SS. 2:1 Atrioventricular block: order from chaos. *The American journal of emergency medicine* 2001; **19**(3): 214-7.
28. Meytes I, Kaplinsky E, Yahini JH, Hanne-Paparo N, Neufeld HN. Wenckebach A-V block: a frequent feature following heavy physical training. *American heart journal* 1975; **90**(4): 426-30.
29. Rosen KM, Dhingra RC, Loeb HS, Rahimtoola SH. Chronic heart block in adults. Clinical and electrophysiological observations. *Archives of internal medicine* 1973; **131**(5): 663-72.
30. Hayden GE, Brady WJ, Pollack M, Harrigan RA. Electrocardiographic manifestations: diagnosis of atrioventricular block in the Emergency Department. *The Journal of emergency medicine* 2004; **26**(1): 95-106.
31. Glikson M, Hayes DL, Nishimura RA. Newer clinical applications of pacing. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1997; **8**(10): 1190-203.
32. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. *Acta medica Scandinavica* 1976; **200**(6): 457-63.
33. Johansson BW. Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta medica Scandinavica Supplementum* 1966; **451**: 1-127.
34. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Journal of the American College of Cardiology* 1998; **31**(5): 1175-209.
35. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *European heart journal* 1981; **2**(6): 455-9.
36. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *American heart journal* 1988; **116**(1 Pt 1): 16-22.
37. Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciato G, Cini R, Turitto G. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *The American journal of cardiology* 1990; **65**(11): 729-35.
38. Linde-Edelstam C, Nordlander R, Pehrsson SK, Ryden L. A double-blind study of submaximal exercise tolerance and variation in paced rate in atrial synchronous compared to activity sensor modulated ventricular pacing. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1992; **15**(6): 905-15.
39. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; **350**(9086): 1210-6.
40. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; **38**(1): 167-72.
41. Lamas GA, Lee K, Sweeney M, et al. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *American heart journal* 2000; **140**(4): 541-51.
42. Schoels W, Becker R. Mechanisms of pacing interventions in atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1998; **9**(8 Suppl): S13-7.
43. Bellocchi F, Spampinato A, Ricci R, et al. Antiarrhythmic benefits of dual chamber stimulation with rate-response in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronotropic incompetence: a prospective, multicentre study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 1999; **1**(4): 220-5.
44. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, et al. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; **40**(6): 1140-50; discussion 51-2.

45. Spurrell RA, Nathan AW, Camm AJ. Clinical experience with implantable scanning tachycardia reversion pacemakers. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1984; **7**(6 Pt 2): 1296-300.
46. Peters RW, Scheinman MM, Morady F, Jacobson L. Long-term management of recurrent paroxysmal tachycardia by cardiac burst pacing. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1985; **8**(1): 35-44.
47. Hii JT, Mitchell LB, Duff HJ, Wyse DG, Gillis AM. Comparison of atrial overdrive pacing with and without extrastimuli for termination of atrial flutter. *The American journal of cardiology* 1992; **70**(4): 463-7.
48. Task Force for the D, Management of S, European Society of C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *European heart journal* 2009; **30**(21): 2631-71.
49. Sarzi Braga S, Manni R, Pedretti RF. Laughter-induced syncope. *Lancet* 2005; **366**(9483): 426.
50. Bongiorno MG, Di Cori A, Soldati E, et al. [Iatrogenic risk of permanent pacemaker and defibrillator implantation]. *Giornale italiano di cardiologia* 2009; **10**(6): 395-406.
51. Link MS, Estes NA, 3rd, Griffin JJ, et al. Complications of dual chamber pacemaker implantation in the elderly. Pacemaker Selection in the Elderly (PASE) Investigators. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 1998; **2**(2): 175-9.
52. Tobin K, Stewart J, Westveer D, Frumin H. Acute complications of permanent pacemaker implantation: their financial implication and relation to volume and operator experience. *The American journal of cardiology* 2000; **85**(6): 774-6, A9.
53. Oude Ophuis AJ, van Doorn DJ, van Ommen VA, den Dulk K, Wellens HJ. Internal balloon compression: a method to achieve hemostasis when removing an inadvertently placed pacemaker lead from the subclavian artery. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1998; **21**(12): 2673-6.
54. Hilfiker PR, Razavi MK, Kee ST, Sze DY, Semba CP, Dake MD. Stent-graft therapy for subclavian artery aneurysms and fistulas: single-center mid-term results. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2000; **11**(5): 578-84.
55. Cano O, Andres A, Alonso P, et al. Incidence and predictors of clinically relevant cardiac perforation associated with systematic implantation of active-fixation pacing and defibrillation leads: a single-centre experience with over 3800 implanted leads. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2016.
56. Wiegand UK, LeJeune D, Boguschewski F, et al. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/anticoagulation therapy. *Chest* 2004; **126**(4): 1177-86.
57. Hildick-Smith DJ, Lowe MD, Newell SA, et al. Ventricular pacemaker upgrade: experience, complications and recommendations. *Heart* 1998; **79**(4): 383-7.
58. Wiegand UK, Bode F, Bonnemeier H, Eberhard F, Schlei M, Peters W. Long-term complication rates in ventricular, single lead VDD, and dual chamber pacing. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2003; **26**(10): 1961-9.
59. Harcombe AA, Newell SA, Ludman PF, et al. Late complications following permanent pacemaker implantation or elective unit replacement. *Heart* 1998; **80**(3): 240-4.
60. Goto Y, Abe T, Sekine S, Sakurada T. Long-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker implantation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1998; **21**(6): 1192-5.
61. Zuber M, Huber P, Fricker U, Buser P, Jager K. Assessment of the subclavian vein in patients with transvenous pacemaker leads. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1998; **21**(12): 2621-30.
62. Oginosawa Y, Abe H, Nakashima Y. The incidence and risk factors for venous obstruction after implantation of transvenous pacing leads. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2002; **25**(11): 1605-11.
63. Benezet-Mazuecos J, Benezet J, Ortega-Carnicer J. Pacemaker Twiddler syndrome. *European heart journal* 2007; **28**(16): 2000.
64. Byrd C. Clinical cardiac pacing, defibrillation, and resynchronization therapy. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
65. Phibbs B, Marriott HJ. Complications of permanent transvenous pacing. *The New England journal of medicine* 1985; **312**(22): 1428-32.
66. Lai KK, Fontecchio SA. Infections associated with implantable cardioverter defibrillators placed transvenously and via thoracotomies: epidemiology, infection control, and management. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1998; **27**(2): 265-9.
67. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998; **97**(18): 1796-801.

68. Tascini C, Bongiorno MG, Gemignani G, et al. Management of cardiac device infections: A retrospective survey of a non-surgical approach combining antibiotic therapy with transvenous removal. *Journal of chemotherapy* 2006; **18**(2): 157-63.
69. Love CJ, Wilkoff BL, Byrd CL, et al. Recommendations for extraction of chronically implanted transvenous pacing and defibrillator leads: indications, facilities, training. North American Society of Pacing and Electrophysiology Lead Extraction Conference Faculty. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2000; **23**(4 Pt 1): 544-51.
70. Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2012; **9**(5): 728-35.
71. Spickler JW, Rasor NS, Kezdi P, Misra SN, Robins KE, LeBoeuf C. Totally self-contained intracardiac pacemaker. *Journal of electrocardiology* 1970; **3**(3-4): 325-31.
72. European Heart Rhythm A, European Society of C, Heart Rhythm S, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2012; **14**(9): 1236-86.
73. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; **104**(25): 3026-9.
74. Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011; **123**(11): 1159-66.
75. Auricchio A, Delnoy PP, Regoli F, et al. First-in-man implantation of leadless ultrasound-based cardiac stimulation pacing system: novel endocardial left ventricular resynchronization therapy in heart failure patients. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2013; **15**(8): 1191-7.
76. Auricchio A, Delnoy PP, Butter C, et al. Feasibility, safety, and short-term outcome of leadless ultrasound-based endocardial left ventricular resynchronization in heart failure patients: results of the wireless stimulation endocardially for CRT (WiSE-CRT) study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2014; **16**(5): 681-8.
77. Sperzel J, Burri H, Gras D, et al. State of the art of leadless pacing. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2015; **17**(10): 1508-13.
78. Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, et al. Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial. *Circulation* 2014; **129**(14): 1466-71.
79. Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, et al. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; **60**(7): 682-703.
80. Provenier F, Jordaens L. Evaluation of six minute walking test in patients with single chamber rate responsive pacemakers. *British heart journal* 1994; **72**(2): 192-6.
81. Gammage MD, Lieberman RA, Yee R, et al. Multi-center clinical experience with a lumenless, catheter-delivered, bipolar, permanent pacemaker lead: implant safety and electrical performance. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2006; **29**(8): 858-65.
82. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, et al. Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker. *The New England journal of medicine* 2015; **373**(12): 1125-35.
83. Nippoldt D, Whiting J. Micra Transcatheter Pacing System: Device Volume Characterization Comparison: Medtronic Data on File; 2014.
84. Williams E, Whiting J. Micra Transcatheter Pacing System Size Comparison: Medtronic Data on File; 2014.
85. Ritter P. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12 month results from the Micra global clinical trial. ESC Congress. Rome: European Society of Cardiology; 2016.
86. Bonner M, Eggen M, Haddad T, Sheldon T, Williams E. Early Performance and Safety of the Micra Transcatheter Pacemaker in Pigs. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2015; **38**(11): 1248-59.
87. Bongiorno MG, Segreti L, Di Cori A, Bonner M, Eggen M, Omdahl P. Retrieval of a transcatheter pacemaker in sheep after a mid-term implantation time. *Heart Rhythm Case Reports* 2016; **2**(1).

88. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *The New England journal of medicine* 2016; **374**(6): 533-41.
89. Medtronic. Micra™ MC1VR01. Manuale per il medico. 2015. http://manuals.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@emanuals/@era/@crdm/documents/documents/contrib_217036.pdf (accessed 09.2016).
90. Ritter P, Duray GZ, Steinwender C, et al. Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study. *European heart journal* 2015; **36**(37): 2510-9.
91. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *The New England journal of medicine* 2016; **374**(6): 533-41.
92. Miracapillo G, Costoli A, Addonisio L, et al. Early mobilization after pacemaker implantation. *Journal of cardiovascular medicine* 2006; **7**(3): 197-202.
93. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2011; **8**(10): 1622-8.
94. Hauser RG, Hayes DL, Kallinen LM, et al. Clinical experience with pacemaker pulse generators and transvenous leads: an 8-year prospective multicenter study. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2007; **4**(2): 154-60.
95. Maisel WH, Hauser RG, Hammill SC, et al. Recommendations from the Heart Rhythm Society Task Force on Lead Performance Policies and Guidelines: developed in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2009; **6**(6): 869-85.
96. Lee KL. In the wireless era: leadless pacing. *Expert review of cardiovascular therapy* 2010; **8**(2): 171-4.
97. Birnie DH, Healey JS, Essebag V. Device surgery without interruption of anticoagulation. *The New England journal of medicine* 2013; **369**(16): 1571-2.
98. Bongiorno MG, Zucchelli G, Coluccia G, et al. Leadless cardiac pacemaker implant in a patient with two deep brain stimulators: A peaceful cohabitation beyond prejudices. *International journal of cardiology* 2016; **223**: 136-8.
99. Ashino S, Watanabe I, Okumura Y, et al. Implantation of a pacemaker in a patient with severe Parkinson's disease and a pre-existing bilateral deep brain stimulator. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2009; **11**(6): 834-5.
100. Gold MR. Are leadless pacemakers a niche or the future of device therapy? *Journal of the American College of Cardiology* 2015; **65**(15): 1505-8.
101. Knops RE, Tjong FV, Neuzil P, et al. Chronic performance of a leadless cardiac pacemaker: 1-year follow-up of the LEADLESS trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; **65**(15): 1497-504.
102. Ritter P, Duray GZ, Steinwender C, et al. Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study. *European heart journal* 2015; **36**(37): 2510-9.
103. Borgquist R, Ljungstrom E, Koul B, Hoijer CJ. Leadless Medtronic Micra pacemaker almost completely endothelialized already after 4 months: first clinical experience from an explanted heart. *European heart journal* 2016; **37**(31): 2503.
104. Omdahl P, Eggen MD, Bonner MD, Iazzo PA, Wika K. Right Ventricular Anatomy Can Accommodate Multiple Micra Transcatheter Pacemakers. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2016; **39**(4): 393-7.

Ringraziamenti

Con il cuore colmo di gioia per questo traguardo raggiunto, vorrei ringraziare coloro che mi hanno aiutata e che mi sono stati più vicini in un momento così importante della mia vita.

Ringrazio la Dott.ssa Maria Grazia Bongiorni, per avermi dato la grande opportunità di frequentare il suo reparto e di sviluppare la tesi di laurea su un argomento all'avanguardia come quello della stimolazione senza fili.

Ringrazio il Dott. Giulio Zucchelli, per la gentilezza e la disponibilità mostrate nei miei confronti e per il prezioso aiuto nella stesura della tesi.

Ringrazio Margherita, compagna di studi e di avventure, e Giacomo, per aver vissuto insieme questa bellissima esperienza che porterò sempre dentro di me.

Ringrazio Marco, per essermi stato vicino con immenso amore. Sei il mio riparo, il mio sole, il mio tutto.

Ringrazio tutta la mia famiglia, in particolare i miei genitori, per aver reso possibile tutto questo e per aver creduto in me anche quando persino io non ne ero più capace. È solo grazie a voi se ho trovato il coraggio di arrivare fin qui.

Sara Rogani