

Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca, defibrillatori automatici e *loop recorder*

update 2011

Maurizio Lunati¹, Massimo Santini² (Co-chairmen)

Maria Grazia Bongiorno³, Giuseppe Boriani⁴, Riccardo Cappato⁵, Domenico Corrado⁶,
Antonio Curnis⁷, Matteo Di Biase⁸, Stefano Favale⁹, Luigi Padeletti¹⁰, Roberto Pedretti¹¹,
Alessandro Proclemer¹², Renato Ricci², Paolo Spirito¹³, Giuseppe Vergara¹⁴

¹Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

²Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

³U.O. di Malattie Cardiovascolari 2, Ospedali Riuniti S. Chiara, A.O. Universitaria Pisana, Pisa

⁴Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

⁵Centro di Aritmologia Clinica ed Elettrofisiologia, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

⁶Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Toraciche, Università degli Studi, Padova

⁷Divisione e Cattedra di Cardiologia, Spedali Civili, Università degli Studi, Brescia

⁸Dipartimento di Cardiologia, Università degli Studi, Foggia

⁹Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo, Università degli Studi, Bari

¹⁰Istituto di Clinica Medica e Cardiologia, Università degli Studi, Firenze

¹¹U.O. di Cardiologia, IRCCS Fondazione S. Maugeri, Istituto Scientifico di Tradate (VA)

¹²S.O.C. di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine

¹³U.O. di Cardiologia, Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genova

¹⁴U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto (TN)

si ringraziano per la gentile collaborazione:

Carlo Pignalberi², Barbara Magris², Stefano Aquilani², Luca Segreti³, Laura Vitali-Serdoz⁵,
Pier Luigi Pellegrino⁸, Vincenzo Ezio Santobuono⁹, Riccardo Memeo⁹, Federico Quadrini⁹,
Domenico Facchin¹², Luca Rebellato¹²

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Lunati

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis"

A.O. Niguarda Ca' Granda

Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano

e-mail: maurizio.lunati@ospedaleniguarda.it

INDICE

3	Prefazione		
5	1. Indicazioni all'impianto di pacemaker nei blocchi atrioventricolari acquisiti in pazienti adulti	35	9. Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico nella prevenzione secondaria della morte improvvisa
9	2. Indicazioni all'impianto di pacemaker nei blocchi atrioventricolari associati ad infarto acuto del miocardio	36	10. Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico nella cardiomiopatia/dislipia aritmogena del ventricolo destro e nella sindrome di Brugada
10	3. Indicazioni all'impianto di pacemaker nei blocchi fascicolari cronici	40	11. Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico nella sindrome del QT lungo e del QT corto
11	4. Indicazioni all'impianto di pacemaker nella malattia del nodo del seno e nella fibrillazione atriale	42	12. Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico nella tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica
17	5. Indicazioni all'impianto di pacemaker nella sincope neuro-mediata	43	13. Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico nella cardiomiopatia ipertrofica
20	6. Indicazioni all'impianto di pacemaker nell'infanzia e nell'adolescenza	45	14. Criteri per la selezione e la programmazione del dispositivo ICD
23	7. Indicazioni all'impianto di dispositivi per la resincronizzazione cardiaca	48	15. Indicazioni all'impianto del <i>loop recorder</i>
30	8. Indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico nella prevenzione primaria della morte improvvisa	50	Bibliografia

PREFAZIONE

L'aggiornamento delle linee guida deve essere considerato un compito istituzionale delle società medico-scientifiche; solo attraverso l'adeguamento delle linee guida, alla luce degli studi recenti, è possibile garantire al medico il migliore e attuale percorso diagnostico-terapeutico da offrire al singolo paziente.

L'utilizzo delle linee guida nella pratica clinica, riflettendo queste ultime l'opinione di esperti nei vari settori, dovrebbe garantire un approccio condiviso per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione di specifiche condizioni morbose.

L'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmologia (AIAC) aggiorna, con il presente documento, le precedenti linee guida all'impianto dei dispositivi elettronici cardiaci pubblicate nel 2006.

Nell'edizione 2011, è stata fatta una completa e aggiornata revisione del testo, della bibliografia e delle raccomandazioni. Una revisione della precedente edizione era necessaria per molte ragioni:

- importanti studi hanno aumentato la nostra conoscenza della storia naturale di bradi- e tachiaritmie che possono essere trattate in maniera ottimale con impianto di dispositivi;
- in questi ultimi anni c'è stato un cambiamento sostanziale della terapia dello scompenso cardiaco che oggi comprende sempre più spesso terapia farmacologica e dispositivi;
- l'implementazione tecnologica viene sempre più in aiuto nella gestione delle comorbidità e nel follow-up del paziente aritmico o affetto da scompenso cardiaco.

In particolare, nel campo della terapia di resincronizzazione cardiaca, trattamento elettrico dello scompenso cardiaco con risultati talora sorprendenti, sono state implementate le indicazioni facendo seguito ai risultati dei recenti trial internazionali. È stato aggiunto un nuovo capitolo, dedicato all'utilizzo dei *loop recorder*, cioè dei registratori Holter impiantabili. Questi dispositivi sono particolarmente utili nelle sincopi ad eziologia indeterminata e nei pazienti con palpitazioni difficilmente documentabili con Holter tradizionali. Nelle nuove linee guida gli esperti pongono l'accento anche sugli attuali sistemi di monitoraggio remoto al fine di ottimizzare le risorse, minimizzare i follow-up ambulatoriali e di migliorare la compliance e la qualità di vita dei pazienti. I sistemi di telemonitoraggio permettono di visualizzare in ogni momento i dati attuali e pregressi dei dispositivi impiantati, rendendo possibile una rilevazione precoce di eventi

aritmici o anomalie incipienti del sistema di stimolazione o defibrillazione cardiaca.

Le raccomandazioni aggiornate dal gruppo di lavoro incaricato dall'AIAC rappresentano un documento importante affinché il medico possa svolgere una corretta pratica clinica. Ma occorre sottolineare che il supporto scientifico e le disponibilità terapeutiche offerte dalle linee guida non devono forzarlo nella scelta immobilizzandolo all'interno di schemi precostituiti. Le indicazioni riportate devono essere un suggerimento della strada da percorrere da applicare sulla base della propria esperienza e nella specificità del singolo caso che il medico si trova ad affrontare. Le raccomandazioni sono state elaborate riferendosi a un paziente standard ma devono essere interpretate e applicate tenendo in considerazione l'unicità del paziente, della sua malattia, delle condizioni familiari, lavorative ed ambientali.

Come nell'edizione precedente la "mission" che l'AIAC ha voluto dare alle proprie linee guida è quella di mettere al centro della scena il singolo paziente affidando al medico la decisione del programma diagnostico-terapeutico. La speranza che si accompagna a queste linee guida è che il medico ne tragga il massimo supporto scientifico riducendo al minimo la possibilità di incorrere in errore, senza costringerlo in schemi troppo rigidi.

L'AIAC si impegnerà affinché, dopo l'attuale pubblicazione, le linee guida vengano diffuse in tutto il territorio nazionale attraverso il sito web dell'Associazione, versioni tascabili, versioni digitali scaricabili, attraverso meeting e supportando la loro pubblicazione anche su riviste nazionali che raggiungano oltre ai soci AIAC anche tutti i cardiologi e gli internisti del territorio nazionale.

Infine, per poter chiudere il cerchio, e cioè per essere certi che l'implementazione delle linee guida derivanti dalla ricerca clinica abbiano una ricaduta sulla pratica clinica e quindi sulla salute dei pazienti, l'AIAC si pone l'obiettivo di utilizzare speciali strumenti, quali i suoi registri, per verificarne la loro reale applicazione.

Maria Grazia Bongiorno

Presidente AIAC

ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

ACC American College of Cardiology	DATAS Dual Chamber and Atrial Tachyarrhythmias Adverse Events Study	MOST Mode Selection Trial
ACE enzima di conversione dell'angiotensina	DAVID Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial	MUSTT Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
AHA American Heart Association	DEFINITE Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation	NASPE North American Society of Pacing and Electrophysiology
AIAC Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo	DINAMIT Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial	NYHA New York Heart Association
AMIOVIRT Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator	EARTH Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure	OMT terapia medica ottimale
ANMCO Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri	ECG elettrocardiogramma	PAVE Post AV Nodal Ablation Evaluation
ARVC/D cardiomiopatia/dislipia aritmogena del ventricolo destro	ESC Società Europea di Cardiologia	PreFER MVP Prefer Managed Ventricular Pacing for Elective Replacement
AV atrioventricolare	ESTEEM-CRT Evaluation of CRT in Narrow QRS Patients With Mechanical Dyssynchrony From a Multicenter Study	PROSPECT Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy
BAV blocco atrioventricolare	FC frequenza cardiaca	RAMYD Risk of Arrhythmia in Myotonic Dystrophy
CABG-Patch Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial	HR hazard ratio	RethinQ Resynchronization Therapy in Normal QRS
CARE-HF Cardiac Resynchronization-Heart Failure	IC intervallo di confidenza	REVERSE Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction
CARISMA Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction	ICD defibrillatore automatico impiantabile	SAVE PACE Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction
CAT Cardiomyopathy Trial	ILR loop recorder impiantabile	SCD-HeFT Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
COMPANION Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure	INTRINSIC RV Inhibition of Unnecessary RV Pacing With AVSH in ICDs	SEF studio elettrofisiologico endocavitario
CPVT tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica	IRIS Immediate Risk Stratification Improves Survival	SQTS sindrome del QT corto
CRT terapia di resincronizzazione cardiaca	ISSUE International Study on Syncope of Uncertain Etiology	SYDIT Syncope Diagnosis and Treatment Study
CRYSTAL AF Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation	LQTS sindrome del QT lungo	SYNPACE Vasovagal Syncope and Pacing Trial
DANPACE Danish Multicenter Randomized Study on AAI Versus DDD Pacing in Sick Sinus Syndrome	MADIT Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial	VASIS Vasovagal Syncope International Study
DARVIN Defibrillator in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy International Study	MADIT-CRT Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy	VPS North American Vasovagal Pacemaker Study
	MCI morte cardiaca improvvisa	XPECT Reveal XT Performance Trial
	MIRACLE ICD Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation	

Principi generali**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.

1. INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI PACEMAKER NEI BLOCCHI ATRIOVENTRICOLARI ACQUISITI IN PAZIENTI ADULTI

I blocchi atrioventricolari (BAV) sono classificati in primo, secondo e terzo grado. Anatomicamente vengono definiti come sopra-, intra- e sottohisiani. I pazienti con disturbi della conduzione atrioventricolare (AV) possono essere asintomatici o sintomatici in relazione alla bradicardia, ad aritmie ventricolari o ad entrambe. La necessità di una stimolazione cardiaca permanente è fortemente influenzata dalla presenza o assenza di sintomi legati alla bradicardia. Le principali indicazioni alla stimolazione cardiaca definitiva si sono evolute negli ultimi 45 anni grazie all'esperienza clinica e senza il supporto di studi randomizzati, data l'assenza di trattamenti alternativi validi per la bradicardia¹⁻³.

Blocco atrioventricolare di primo grado

Tale difetto della conduzione viene definito da un allungamento patologico dell'intervallo PR (>0.20 s) durante normale ritmo sinusale⁴. Il ritardo di conduzione può avvenire a livello intra-atriale, del nodo AV (intervallo AH >120 ms), del sistema His-Purkinje (intervallo HV >55 ms) o a più livelli^{5,6}. In più dell'80% dei casi è coinvolto il nodo AV. In casi non frequenti un BAV di primo grado con intervallo PR prolungato senza significativo allargamento del complesso QRS può dipendere da un rallentamento simmetrico della conduzione lungo entrambe le branche. In altri casi, invece, un intervallo PR normale può non riflettere una conduzione normale, come si osserva nei pazienti in cui un allungamento dell'intervallo HV si associa ad una conduzione accelerata lungo il nodo AV (intervallo AH breve)^{5,6}. 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-Purkinje, particolarmente in pazienti con blocco di branca sinistra o blocco di branca destra più emblocco anteriore o posteriore sinistro. In tali casi la registrazione del fascio di His appare necessaria per localizzare con precisione la sede del rallentamento di conduzione^{5,6}.

Nel soggetto anziano un intervallo PR di 0.24-0.26 s è frequente e va considerato come variante parafisiologica. Anche nei pazienti con malattia cardiaca di varia eziologia il riscontro di un BAV di primo grado è comune e valori fino a 0.50-0.60 s possono riscontrarsi non infrequentemente⁴⁻⁶.

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 tardiva⁷⁻¹¹. 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 AV può provocare un anomalo riempimento ventricolare e quindi un'insufficiente gittata cardiaca ed un aumento delle pressioni di riempimento con sintomatologia analoga alla sindrome da pacemaker⁷⁻¹¹. Quantunque manchino ancora dati certi sul ruolo della stimolazione cardiaca definitiva nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti con BAV di primo grado, è ormai riconosciuto che tali blocchi, se di grado importante (PR >0.32 s), possono essere sintomatici anche in assenza di BAV di grado superiore. Studi non controllati hanno dimostrato in anni recenti che la correzione della sincronizzazione elettromeccanica AV consente di migliorare sia i sintomi sia la portata cardiaca. Purtroppo, mancano ancora dati che confermino in modo indiscutibile tali risultati nel follow-up a lungo termine. Al momento attuale, pertanto, l'indicazione alla stimolazione definitiva può essere posta solo in presenza di sintomi invalidanti o di importante compromissione emodinamica correlabile all'allungamento dell'intervallo PR e solo dopo aver dimostrato che la normalizzazione di tale intervallo si associa ad un chiaro miglioramento della gittata cardiaca^{1-3,7,9}.

Blocco atrioventricolare di secondo grado

Il BAV di secondo grado è caratterizzato dalla mancata propagazione ai ventricoli di alcuni impulsi atriali che raggiungono il sistema di conduzione in un periodo in cui la giunzione AV non è fisiologicamente refrattaria. Nel BAV di secondo grado la relazione tra P e QRS non è casuale e le onde P condotte sono collegate ai complessi QRS con intervalli PR ricorrenti.

Il BAV di secondo grado va suddiviso in BAV di secondo grado tipo 1 (definito anche Mobitz 1), BAV di secondo grado tipo 2 (definito anche Mobitz 2) e BAV di secondo grado avanzato^{6,8,10-17}.

Blocco atrioventricolare di secondo grado tipo 1

Elettrocardiograficamente il BAV di secondo grado tipo 1 è caratterizzato dal periodismo di Luciani-Wenckebach, definito da un progressivo allungamento del-

l'intervallo PR che culmina nella mancata conduzione di un'onda P. 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 non è uguale al doppio dell'intervallo tra due onde P consecutive, ma minore. Nel BAV di secondo grado 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^{6,13,16-18}. Da ciò ne deriva che:

- l'intervallo tra i complessi consecutivi diminuisce progressivamente, quantunque il tempo di conduzione aumenti;
- l'intervallo antecedente l'impulso bloccato è abitualmente il più breve;
- il ciclo successivo al battito non condotto è più lungo del ciclo che precede l'impulso bloccato.

Anatomicamente la sede del BAV può essere il nodo AV, il fascio di His o il sistema di conduzione distale al fascio di His. In assenza di disturbi di conduzione intraventricolari la sede del BAV è il nodo AV, in presenza di blocchi di branca la sede del BAV può essere sia a livello del nodo AV che del sistema His-Purkinje e per stabilirne la sede è necessaria una registrazione intracavitaria a livello del fascio di His^{13,18-20}.

Le manovre che interferiscono sul sistema nervoso autonomo possono essere utili per stabilire indirettamente la sede del difetto di conduzione. Infatti, se durante esercizio o dopo atropina la conduzione AV migliora, la sede del BAV è di solito localizzata a livello del nodo AV. Un comportamento opposto si osserva in presenza di BAV intra- o sottohisiani, legato alle differenti proprietà elettrofisiologiche del nodo AV rispetto al sistema His-Purkinje^{18,20}.

La prognosi è abitualmente benigna, essendo inusuale in tal caso la progressione in tempi brevi verso gradi di BAV più avanzato. La stimolazione cardiaca permanente non è pertanto solitamente indicata a meno che il paziente non sia sintomatico per una bradicardia importante^{1-4,19,21}.

Blocco atrioventricolare di secondo grado tipo 2

Il BAV di secondo grado tipo 2 è caratterizzato da onde P bloccate senza allungamento dell'intervallo PR nei battiti precedenti. L'intervallo RR tra i due QRS che contengono l'onda P non condotta è 2 volte l'intervallo tra due onde P consecutive^{1-3,8,11,14,17,19,21-23}.

Il BAV di secondo grado tipo 2 di solito è localizzato

a livello del sistema His-Purkinje, soprattutto se associato a blocchi di branca. Questo comporta una prognosi severa con elevata incidenza di sincopi e di crisi di Morgagni-Adams-Stokes per progressione del BAV o asistolia. In assenza di disturbi di conduzione intraventricolare il BAV di secondo grado tipo 2 può essere intrahisiano, ma talora tale sede si manifesta con un BAV di secondo grado tipo 1 atipico per minimi incrementi dell'intervallo PR. Il BAV di secondo grado tipo 2 può essere mimato anche da extrasistolia hisiana occulta (pseudo-BAV)^{17-20,23,24}.

BAV di secondo grado 2:1 e avanzato

Il BAV di secondo grado 2:1 può essere sia di tipo 1 che di tipo 2. Di solito se associato a fenomeni tipo Lüciani-Wenckebach e a QRS stretto è localizzato abitualmente a livello nodale, se in associazione a BAV di secondo grado tipo 2 e a QRS largo il difetto di conduzione è distale al nodo AV^{5,6,8,10,12-15}. Nel BAV 2:1 un'onda P su due non è seguita dal QRS^{10,18,22,25,26}.

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 dei 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 2:1²⁴⁻²⁷.

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^{5,6,8-11,28,29}.

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^{5,6,24,26}. Nei BAV sottohisiani il ritmo di scappamento ventricolare è caratterizzato da complessi QRS di durata aumentata e con frequenze cardiache <40 b/min. La registrazione del fascio di His appare indispensabile nel differenziare il BAV nodale da quello intrahisiano, a prognosi più sfavorevole^{5,6,20,26,28}.

Le sedi di attività ectopica localizzate in prossimità del

fascio di His appaiono più stabili e in grado di produrre un ritmo di scappamento più rapido rispetto alle sedi localizzate più distalmente nel sistema di conduzione intraventricolare. Il ritmo di scappamento ventricolare può inoltre variare in relazione a spostamenti del pacemaker sussidiario, a variazioni del tono autonomico ed in risposta a battiti prematuri ventricolari²²⁻²⁴.

Il BAV di terzo grado localizzato a livello nodale può essere di origine congenita, mentre i BAV completi sottolisiani sono di solito acquisiti.

La decisione di impiantare uno stimolatore cardiaco definitivo deve tener conto della possibile reversibilità del BAV. Cause reversibili di BAV, come le disionie, la sindrome di Lyme, l'ipotermia, devono essere corrette prima di considerare l'eventuale impianto di pacemaker^{1,8,10,11}.

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 malattia³⁰⁻³².

La Figura 1 include un algoritmo decisionale sulle modalità di stimolazione nei BAV di vario grado proposto nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia³.

Le Tabelle 1 e 2 indicano le percentuali di impiego dei pacemaker definitivi nei BAV in base ai dati forniti dal Registro Italiano Pacemaker nel periodo 2001-2009⁴¹. Da esse emerge che le varie forme di BAV costituiscono l'indicazione più frequente e tra esse il BAV di secondo grado tipo Mobitz rappresenta la causa più frequente di impianto⁴²⁻⁴⁵.

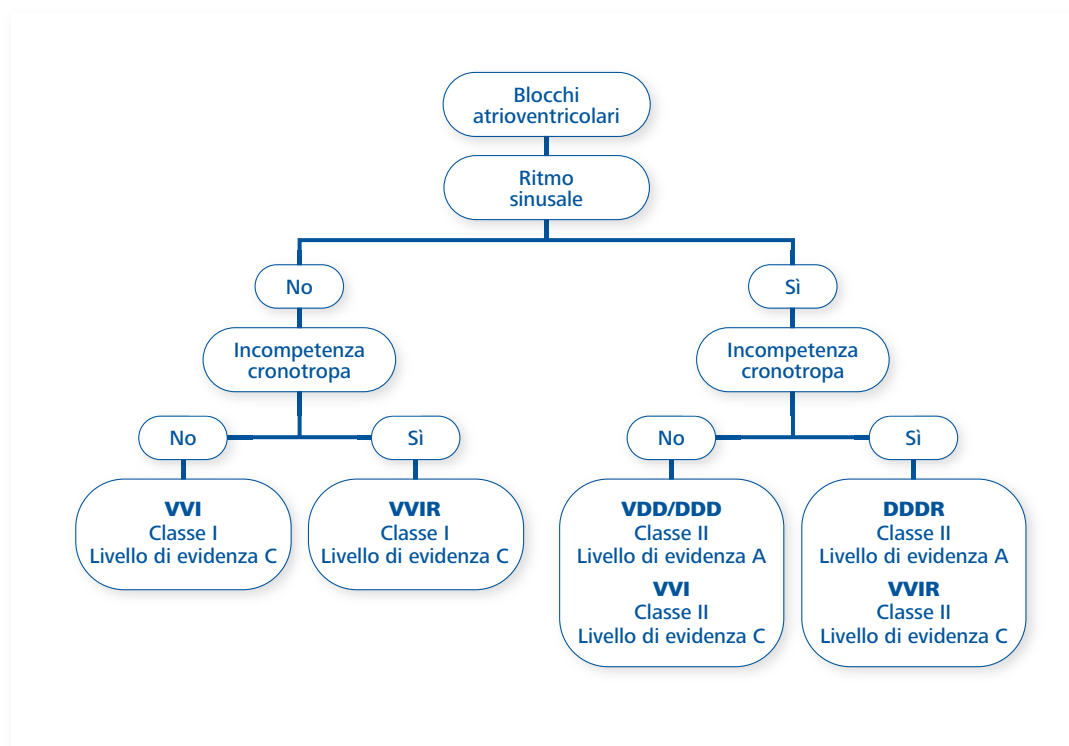


Figura 1. Selezione delle modalità di stimolazione nei blocchi atrioventricolari. Nei blocchi atrioventricolari parossistici possono essere considerati i pacemaker dotati di algoritmi finalizzati ad evitare una stimolazione ventricolare non necessaria. La stimolazione VVIR può essere considerata in alternativa alla stimolazione bicamerale nei pazienti con attività fisica estremamente limitata o con breve aspettativa di vita.

Tabella 1. Indicazioni elettrocardiografiche all'impianto di pacemaker definitivo (primi impianti) nel periodo 2001-2009 in base ai dati del Registro Italiano Pacemaker dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo.

BAV di primo, secondo e terzo grado (C01-C07)	71 814 (35.8%)
Malattia seno-atriale (E01-E05, E07-E08, E27)	42 290 (21.1%)
Fibrillazione atriale + bradicardia (C08, E06)	29 780 (14.9%)
Blocchi di branca (D01-D11)	9311 (4.6%)
Ritmo sinusale (B01)	4056 (2.0%)
Altro	43 392 (21.6%)
Totale	200 643 (100%)

BAV, blocco atrioventricolare.

Tabella 2. Indicazioni all'impianto di pacemaker definitivo (primi impianti) in base ai vari tipi di blocco atrioventricolare (BAV) nel periodo 2001-2009 secondo i dati del Registro Italiano Pacemaker dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo.

C01 - BAV di primo grado	4772 (6.6%)
C02 - BAV di secondo grado non specificato	6808 (9.5%)
C03 - BAV di secondo grado di Wenckebach	4338 (6.0%)
C04 - BAV di secondo grado di Mobitz	17 536 (24.4%)
C05 - BAV a QRS non specificato	10 381 (14.5%)
C06 - BAV a QRS stretto	13 110 (18.3%)
C07 - BAV a QRS largo	14 869 (20.7%)
Totale	71 814 (100%)

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

Classe I

- 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:
 - bradicardia associata a sintomi (inclusi segni clinici di scompenso cardiaco), verosimilmente legati alla presenza del BAV (livello di evidenza C)¹⁻³;
 - 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};
 - 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};
 - BAV di terzo grado da ablazione della giunzione AV "ablate and pace" (livello di evidenza C)^{34,35};
 - BAV postoperatorio, che non regredisce dopo intervento cardiocirurgico dopo almeno 10-15 giorni (livello di evidenza C)⁷;
 - malattie neuromuscolari con BAV, tipo distrofia muscolare miotonica, sindrome di Kearn-Syre, distrofia di Erb ed atrofia muscolare peroneale, per l'imprevedibile progressione verso disturbi della conduzione AV (livello di evidenza C)³⁶⁻³⁹;
 - tachicardia ventricolare bradicardia-dipendente¹⁻³.
- BAV di secondo grado con bradicardia sintomatica, indipendentemente dalla sede del blocco (livello di evidenza B)¹⁻⁴.
- BAV di secondo grado tipo 2, asintomatico.
- BAV di secondo grado tipo 2:1, asintomatico, se a sede infranodale.
- BAV di secondo grado tipo 1, asintomatico, in cui allo studio elettrofisiologico si documenta la presenza di blocco intrahisiano o sottohisiano.
- 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

- BAV di secondo grado 2:1, non persistente, a QRS stretto e a sede nodale (livello di evidenza C).
- BAV di primo o secondo grado con sintomatologia analoga alla sindrome da pacemaker (livello di evidenza B)^{9,29}.
- 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.
- Patologie neuromuscolari tipo distrofia muscolare miotonica, sindrome di Kearn-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.

2. INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI PACEMAKER NEI BLOCCHI ATRIOVENTRICOLARI ASSOCIATI AD INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO

La sede e la gravità dei BAV che complicano l'infarto acuto del miocardio dipendono dalla coronaria che è causa dell'ischemia.

Coronaria destra

Nei casi di interessamento della coronaria destra, l'ischemia è a carico di due settori:

- il nodo AV ed il primo tratto del tronco comune del fascio di His mediante l'occlusione dell'arteria del nodo AV;
- la branca destra e l'emiramo posteriore della branca sinistra mediante l'occlusione dei rami settali della coronaria destra.

I blocchi che interessano il nodo AV sono a sede soprahisiana, di grado variabile, generalmente transitori e possono richiedere una stimolazione temporanea. I blocchi localizzati a livello intrahisiano quasi sempre richiedono un'elettrostimolazione temporanea ed hanno una tendenza alla cronicizzazione per cui richiedono, dopo la fase acuta, un'elettrostimolazione definitiva^{46,47}.

Nei soggetti in cui compaiono turbe della conduzione intraventricolare, prevalentemente blocchi di branca destra, è possibile la successiva comparsa di un BAV che è a localizzazione sottohisiana e richiede quasi sempre una stimolazione temporanea^{48,49}. Nei casi in cui il blocco sia transitorio, è utile uno studio elettrofisiologico in predimissione al fine di valutare l'intervallo HV e il periodo refrattario del sistema His-Purkinje (riserva conduttiva) in vista di un eventuale impianto di pacemaker definitivo⁵⁰.

Interventricolare anteriore

Nei casi in cui l'ischemia sia a carico dell'interventricolare anteriore, può esserci l'interessamento delle branche mediante ischemia/necrosi dei due terzi superiori del setto interventricolare indotte dall'occlusione dei rami settali; a questo può seguire la comparsa di un BAV di grado variabile che è sempre a sede sottohisiana e che richiede un'elettrostimolazione temporanea⁵¹⁻⁵³.

Durante la fase acuta dell'infarto miocardico, nonostante la riduzione di incidenza indotta dalla trombolisi, la comparsa di turbe della conduzione intraventricolare e di BAV si associa ad un aumento della mortalità^{54,55}. Nella fase subacuta, i pazienti in cui si associano infarto

acuto del miocardio a sede anteriore, turbe della conduzione intraventricolare e BAV a sede sottohisiana, hanno una cattiva prognosi ed in particolare un aumento di incidenza di morte cardiaca improvvisa (MCI) in quanto le turbe della conduzione sono espressione di un'estesa necrosi miocardica con compromissione della funzione ventricolare sinistra. La MCI può non essere dovuta alla comparsa di un BAV ma può verificarsi per gravi aritmie ventricolari, per cui i pazienti devono essere sottoposti a valutazione per un eventuale impianto di defibrillatore automatico (ICD)⁵⁶.

La presenza di turbe della conduzione intraventricolare prima dell'episodio ischemico può favorire, durante la fase acuta, il peggioramento della conduzione intraventricolare e, quindi, la comparsa di BAV.

L'indicazione all'impianto di pacemaker deve tenere conto, quindi, della coronaria interessata, della presenza o meno di turbe della conduzione intraventricolare, della sede del blocco, della presenza di sintomi e della stabilità o parossismo delle turbe della conduzione AV⁵⁷.

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker nei pazienti con blocchi atrioventricolari associati ad infarto acuto del miocardio

Classe I

1. Persistenza di BAV di primo e secondo grado a livello sottohisiano con presenza di blocco di branca bifascicolare o BAV di terzo grado intra- o sottohisiano post-infarto (livello di evidenza B).
2. BAV di secondo e terzo grado o avanzato, transitorio, associato a turbe della conduzione intraventricolare (sede sottohisiana) (livello di evidenza B).
3. BAV di secondo o terzo grado, sintomatico anche in assenza di turbe della conduzione intraventricolare (livello di evidenza C).

Classe II

1. BAV di primo e secondo grado soprahisiano, non sintomatico (livello di evidenza B).

3. INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI PACEMAKER NEI BLOCCHI FASCICOLARI CRONICI

Le precedenti linee guida sull'argomento sono state formulate dall'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC) nel 2006², dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) nel 2000⁵⁸, dall'American College of Cardiology/American Heart Association/North American Society of Pacing and Electrophysiology (ACC/AHA/NASPE) nel 2002⁵⁹ e nel 2008¹ e dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) nel 2004⁶⁰, 2007³ e 2009⁶¹.

Per blocco bifascicolare si intende il blocco di due dei tre fascicoli (blocco di branca destra+emblocco anteriore sinistro, blocco di branca destra+emblocco posteriore sinistro, blocco di branca sinistra). Tale diagnosi è possibile con il solo elettrocardiogramma (ECG).

Per blocco trifascicolare si intende un difetto di conduzione di tutti e tre i fascicoli; in questo caso la diagnosi elettrocardiografica è possibile solo nel caso di blocco di branca alternante (blocco di branca destra alternato a blocco di branca sinistra). Negli altri casi la diagnosi è possibile solo con lo studio elettrofisiologico endocavitario (SEF) quando questo documenta un aumento dell'intervallo HV⁶².

La dimostrazione di BAV sottohisiano o la comparsa di sincope legata verosimilmente a BAV è un'indicazione all'impianto di pacemaker perché quest'ultimo è in grado di migliorare la prognosi.

L'assenza di sintomi e/o la mancata dimostrazione di BAV nel blocco bifascicolare non autorizzano all'impianto di pacemaker profilattico in quanto la progressione spontanea verso il BAV è rara. In tali casi, inoltre, non è indicata un'estesa valutazione elettrofisiologica endocavitaria perché l'eventuale riscontro di un HV prolungato non ha un valore predittivo elevato per la progressione verso il BAV. Più precisamente un HV prolungato si correla negativamente con la prognosi, ma la maggiore mortalità è legata non al BAV ma alla gravità della patologia di base⁶².

Un problema significativo nella valutazione di pazienti con sincope e blocco bifascicolare è la natura transitoria del BAV di alto grado e quindi la difficoltà di documentazione elettrocardiografica⁶³.

Nei casi di associazione con episodi sincopali può essere utile eseguire un SEF.

Allo stato attuale, la presenza, in condizioni di base, di un allungamento dell'intervallo HV ≥ 100 ms o la

comparsa durante pacing atriale di un BAV di secondo o terzo grado a sede intra- o sottohisiana vengono considerati, anche se non univocamente, elementi aggiuntivi per l'identificazione di soggetti a maggior rischio di evoluzione verso il BAV completo.

In pazienti con sincope e blocco bifascicolare il SEF ha un'alta sensibilità nell'identificazione di pazienti con BAV di alto grado intermittente o imminente⁶⁴⁻⁷², sebbene un SEF negativo non possa escludere un BAV di terzo grado parossistico quale causa della sincope⁷³⁻⁷⁵. Questo blocco è verosimilmente la causa della sincope nella maggior parte dei casi, sebbene non influenzi l'alto grado di mortalità in questi pazienti^{63-65,69,74,76-78}. Infatti, l'alta mortalità sembra maggiormente correlata alla gravità della cardiopatia di base ed a tachiaritmie ventricolari. Sfortunatamente la stimolazione ventricolare programmata raramente identifica questi pazienti^{79,80}.

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker nei pazienti con blocchi fascicolari cronici

Classe I

1. Blocco di branca alternante (livello di evidenza C).
2. Blocco bifascicolare con BAV di secondo grado Mobitz II o BAV di terzo grado intermittenti (livello di evidenza B).

Classe II

1. Sincope di natura indeterminata in cui siano escluse altre cause, in particolare tachicardia ventricolare (livello di evidenza B).
2. Riscontro accidentale al SEF di HV ≥ 100 ms o di BAV sottohisiano indotto da pacing (livello di evidenza B).
3. Malattie neuromuscolari (ad es. distrofia muscolare miotonica, sindrome di Kearns-Sayre, distrofia di Erb) e atrofia muscolare peroneale, in presenza di qualsiasi grado di blocco fascicolare, in presenza o assenza di sintomi, a causa dell'imprevedibilità della progressione della malattia (livello di evidenza C).

4. 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 costituisce un ampio spettro di aritmie cardiache che comprende la bradicardia sinusale, l'arresto sinusale, il blocco seno-atriale, il ritmo giunzionale. Esse possono manifestarsi isolatamente o alternarsi ad episodi di tachiaritmia sopraventricolare, in genere fibrillazione atriale. L'alternarsi di fasi bradiaritmiche e tachiaritmiche viene definito con il termine sindrome bradi-tachi. Spesso la fibrillazione atriale è innescata da improvvisi rallentamenti della frequenza cardiaca (FC) o da 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. Talvolta un arresto sinusale prolungato o una bradicardia severa possono seguire lo sblocco della fibrillazione atriale, verosimilmente per la soppressione prolungata del nodo del seno indotta dalla tachiaritmia. 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) che per quelle tachiaritmiche (cardiopalmo, dispnea, angor, scompenso cardiaco). La correlazione temporale fra aritmie e sintomi, ottenuta mediante ECG, monitoraggio Holter o registratore di eventi, è essenziale per definire una corretta strategia terapeutica. In alcuni casi tale correlazione può essere solo presunta per la natura sporadica dei sintomi. In molti casi è presente una incompetenza cronotropa, definita come l'incapacità del nodo del seno di incrementare adeguatamente la FC sotto sforzo. La definizione più comunemente accettata di incompetenza cronotropa è l'incapacità di raggiungere durante esercizio massimale una frequenza pari almeno al 75% della frequenza teorica massimale (220 - l'età). Nella pratica clinica essa si manifesta in forme molto variegata che includono una lenta ascesa della frequenza nelle fasi iniziali e medie dell'esercizio, instabilità della frequenza stessa in fase di sforzo massimale con improvvise cadute e risalite, una brusca caduta al termine dell'esercizio. 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 di vita, la prevenzione della fibrillazione atriale e dell'ictus, la riduzione delle ospedalizzazioni e verosimilmente la sopravvivenza⁸¹⁻⁸³.

L'utilizzo di pacemaker "rate-responsive" ha dimostrato benefici clinici ripristinando un corretto incremento di frequenza durante esercizio⁸⁴.

La bradicardia sinusale è considerata un reperto fisiologico negli atleti allenati, che frequentemente hanno una frequenza a riposo nello stato di veglia compresa fra 40 e 50 b/min, la quale durante il sonno può rallentare fino a 30 b/min con pause sinusali e/o cicli di BAV tipo Wenckebach che producono intervalli RR fino a 3 s⁸⁵. Questi reperti non devono essere considerati patologici e sono da riferire a ipertono vagale.

La stimolazione atriale nella prevenzione della fibrillazione atriale

Stimolazione fisiologica convenzionale

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 ventricolare⁸⁶⁻⁸⁸. In uno studio pilota randomizzato, che ha incluso 177 pazienti, la stimolazione atriale isolata si è rivelata superiore nella prevenzione a lungo termine della fibrillazione atriale rispetto alla stimolazione bicamerale, anche nel sottogruppo di pazienti in cui veniva programmato un intervallo AV lungo per evitare una stimolazione ventricolare non necessaria⁸⁹. Dati analoghi sono stati riportati recentemente in un ampio registro nazionale svedese nel quale sono stati analizzati 8777 pazienti⁹⁰. I pazienti in stimolazione DDD e senza storia di fibrillazione atriale hanno presentato un rischio aumentato di fibrillazione e flutter atriale dopo l'impianto se confrontati con il gruppo di pazienti stimolati in AAI [hazard ratio (HR) 1.30; intervallo di confidenza (IC) al 95% 1.10-1.52]. I pazienti in DDD hanno mostrato inoltre un lieve incremento del rischio di morbilità cardiovascolare (HR 1.07; IC 95% 1.00-1.15) e di mortalità da tutte le cause (HR 1.12; IC 95% 1.00-1.25). Non sono state osservate differenze, viceversa, fra i due gruppi nel rischio di ictus ischemico o non specificato (HR 1.14; IC 95% 0.94-1.37).

In contrasto con i dati precedenti, sono stati recentemente presentati i dati del trial randomizzato DANPACE (Danish Multicenter Randomized Study on AAI Versus DDD Pacing in Sick Sinus Syndrome)⁹¹, nel quale 1415 pazienti con malattia del nodo del seno sono stati randomizzati a pacing DDDR (n=708) o AAIR (n=707). Dopo un follow-up di oltre 5 anni, non sono state osservate differenze significative fra i due gruppi per quanto riguarda mortalità globale, incidenza di fibrillazione atriale cronica, ictus e scompenso cardiaco. Viceversa, l'incidenza di fibrillazione atriale parossistica è risultata significativa

mente ridotta nel gruppo DDDR (HR 0.79; IC 95% 0.64-0.97) anche dopo correzione per le variabili cliniche di base.

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 atriali⁹². Il supporto anti-bradicardico 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 esercizio⁹³.

Algoritmi di stimolazione atriale preventivi

Per incrementare l'efficacia della stimolazione atriale nella prevenzione delle tachiaritmie, sono stati sviluppati algoritmi di pacing attivati dalla presenza di battiti prematuri atriali o dall'emergenza del ritmo sinusale spontaneo, finalizzati a determinare percentuali di stimolazione atriale le più elevate possibili. Diversi algoritmi sono stati sviluppati dalle diverse case costruttrici. In sintesi possono essere classificati nel modo seguente:

1. algoritmi che determinano soppressione "overdrive" dinamica del ritmo sinusale;
2. algoritmi attivati dalla presenza di extrasistolia atriale al fine di evitare il fenomeno "ciclo lungo-ciclo breve";
3. algoritmi che inducono una stimolazione temporanea ad alta frequenza dopo l'interruzione di una tachiaritmia;
4. algoritmi che prevengono una brusca caduta della FC alla fine di un esercizio.

L'utilizzo clinico di tali algoritmi ha portato a risultati contrastanti. Se da un lato essi hanno in genere dimostrato un'ottima affidabilità tecnica, con buona tolleranza soggettiva dei pazienti e assenza di effetti proaritmici, discordanti sono gli effetti sulle ricorrenze di fibrillazione atriale e sul beneficio clinico complessivo⁹⁴⁻⁹⁸. Le ragioni di tale discordanza vanno verosimilmente ricercate in una non appropriata selezione dei pazienti o in una non adeguata determinazione dei campioni negli studi clinici controllati. L'ampia variabilità individuale delle ricorrenze di tachiaritmia potrebbe infatti occultare gli effetti dell'attivazione degli algoritmi⁹⁹. Altri fattori responsabili di risultati negativi possono essere rappresentati da una

sede di stimolazione atriale non ottimale⁹⁸ o dalla presenza di elevate percentuali di stimolazione ventricolare non necessaria¹⁰⁰.

Alla luce di tali dati l'uso degli algoritmi di prevenzione nella pratica clinica va riservato a pazienti selezionati o arruolati in studi controllati¹⁰¹.

Stimolazione atriale multisito

La stimolazione atriale multisito è stata proposta per pazienti con asincronia di attivazione elettrica intra-atriale e interatriale, causate da rallentata conduzione nell'atrio destro e attivazione retrograda dell'atrio sinistro, quali determinanti principali dell'insorgenza della fibrillazione atriale. Obiettivi della stimolazione multisito sono il miglioramento della sequenza di attivazione, la riduzione dell'asincronia, la preeccitazione di aree potenzialmente coinvolte nei circuiti di rientro e la riduzione della dispersione dei periodi refrattari atriali. Tuttavia, la stimolazione biatriale e la stimolazione doppia in sede atriale destra, nonostante incoraggianti risultati preliminari, non hanno dimostrato in studi controllati una chiara superiorità nei confronti della stimolazione convenzionale in auricola^{102,103}. La stimolazione isolata del setto interatriale basso a livello del triangolo di Koch, area caratterizzata da conduzione anisotropa, si propone di prevenire l'innescamento della fibrillazione atriale attraverso il prolungamento dell'intervallo di accoppiamento dei battiti prematuri atriali e le modificazioni delle proprietà elettrofisiologiche del substrato. Tale tecnica si è dimostrata efficace nel ridurre le recidive parossistiche di tachiaritmia¹⁰⁴ e nel ridurre la progressione verso la fibrillazione atriale permanente. Dati preliminari di confronto, in popolazioni di pazienti con sindrome bradi-tachi, sembrano confermare la superiorità della stimolazione del setto rispetto a quella tradizionale in auricola⁹⁸. Risultati favorevoli nella riduzione della progressione verso la fibrillazione atriale permanente sono stati riportati anche per la stimolazione isolata del setto interatriale alto nella regione del fascicolo di Bachmann¹⁰⁵.

Sulla base di tali dati, allo stato attuale delle conoscenze, solo la stimolazione del setto interatriale può essere considerata in alternativa alla stimolazione convenzionale in auricola, specie in pazienti con ritardi della conduzione intra-atriale e interatriale.

Pacing antitachicardico atriale nell'interruzione delle tachiaritmie sopraventricolari

La stimolazione atriale può essere utilizzata anche nell'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^{106,107}. Questi dispositivi antitachicardici possono riconoscere automaticamente la tachicardia ed erogare la terapia sia automaticamente sia mediante un attivatore esterno. 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 extrastimoli¹⁰⁸. 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. È stata riportata un'efficacia del 33% del *burst* a 50 Hz in pazienti con fibrillazione atriale indotta durante SEF¹⁰⁹, ma in nessun caso è stata documentata l'interruzione di una fibrillazione atriale persistente¹¹⁰. Il rationale per l'uso di terapie antitachicardiche atriali in pazienti con storia di fibrillazione atriale è basato sul fatto che molti episodi di fibrillazione atriale si manifestano nella loro fase precoce in forma di flutter atriale o tachicardia atriale e che solo successivamente vanno incontro a desincronizzazione completa¹¹¹. L'efficacia delle terapie antitachicardiche atriali è stimata intorno al 50% con un'ampia variabilità individuale^{112,113}. Fattori predittivi di successo delle terapie antitachicardiche atriali sono rappresentati da un ciclo più lungo della tachicardia atriale, l'erogazione precoce della terapia dopo l'innescò dell'aritmia, una buona classe funzionale del paziente, il trattamento con flecainide e il fatto che la tachicardia non sia una recidiva precoce dopo sblocco di una precedente tachiaritmia¹¹⁴. L'erogazione delle terapie antitachicardiche si è dimostrata sicura senza effetti proaritmici a livello ventricolare.

Come per gli algoritmi di prevenzione, gli studi che hanno investigato l'impatto clinico delle terapie antitachicardiche hanno fornito risultati contraddittori e non sono risultati evidenti benefici sul carico di fibrillazione e su endpoint clinici primari¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Il monitoraggio continuo del ritmo atriale e ventricolare così come dell'efficacia delle terapie antitachicardiche può essere estremamente utile per selezionare i pazienti che possono beneficiare di tali terapie¹⁰¹.

Selezione della modalità di stimolazione e programmazione del dispositivo

In pazienti con malattia del nodo del seno la stimolazione AAI (confrontata con quella VVI)⁸⁶ si è dimostrata

in grado di migliorare la sopravvivenza a lungo termine e di ridurre le ricorrenze di fibrillazione atriale e l'incidenza di scompenso cardiaco e di ictus. Risultati meno brillanti sono invece emersi dal confronto fra stimolazione bicamerale e ventricolare^{87,88}. Se infatti il pacing bicamerale si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di fibrillazione atriale, non si sono osservati effetti favorevoli sulla sopravvivenza e sull'incidenza di scompenso cardiaco. Più controversi sono gli studi nei quali vengano messe a confronto la stimolazione AAI con quella DDD. Se infatti entrambe possono essere definite fisiologiche in quanto preservano il sincronismo AV, nel pacing bicamerale la stimolazione costante o intermittente del ventricolo destro può indurre una desincronizzazione intere/o intraventricolare con allungamento della durata del QRS ed effetti sfavorevoli sui parametri emodinamici e sull'incidenza di fibrillazione atriale. In uno studio recente in cui 50 pazienti randomizzati a stimolazione AAIR o DDDR sono stati valutati mediante Doppler tissutale ed ecocardiografia tridimensionale dopo 1 anno di follow-up la stimolazione DDDR (a differenza di quella AAIR) ha indotto la comparsa di una significativa desincronizzazione ventricolare sinistra e una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra¹¹⁸. Un sottostudio del MOST (Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction)¹⁰⁰ ha valutato gli effetti sfavorevoli della stimolazione ventricolare su scompenso cardiaco e fibrillazione atriale in pazienti con disfunzione sinusale e normale durata del QRS. In 1339 pazienti con QRS ≤ 120 ms, sono stati analizzati gli effetti di diverse percentuali di stimolazione ventricolare su tali endpoint. Sia nei pazienti assegnati alla stimolazione DDD che in quelli randomizzati al pacing VVI la stimolazione ventricolare è risultata associata ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale. Il rapporto di rischio ha mostrato una correlazione lineare in entrambi i gruppi per raggiungere il massimo a percentuali di stimolazione ventricolare dell'80-85%. L'incremento di rischio è stato stimato di circa l'1% per ogni aumento di un punto percentuale di stimolazione ventricolare. Anche per quanto riguarda l'incidenza di scompenso cardiaco per entrambi i gruppi il rischio aumentava all'aumentare della percentuale di stimolazione ventricolare. Nel gruppo DDDR il rischio aumentava progressivamente fino ad una percentuale di stimolazione del 40% per poi aumentare solo lievemente per valori superiori. Tale rischio poteva essere ridotto fino al 2% se il pacing ventricolare era ridotto al minimo. Nel gruppo VVIR il rischio cresceva molto lentamente fino a percentuali di stimolazione dell'80% per mostrare poi una brusca impennata. Gli effetti deleteri del pacing ventricolare sullo sviluppo di

scompenso cardiaco sono ancora più marcati in pazienti con bassa frazione di eiezione candidati ad impianto di ICD¹¹⁹. Per evitare la stimolazione ventricolare destra la soluzione più semplice è quella di impiantare un pacemaker AAI nei pazienti con conduzione AV intatta. Tale opzione ha trovato storicamente una scarsa applicazione soprattutto per il timore dell'insorgenza di un BAV tardivo, anche se è stato riportato che con un'appropriata selezione dei pazienti, tale rischio è stimabile al di sotto dell'1% per anno¹²⁰. I dati del trial DANPACE recentemente presentati⁹¹ suggeriscono una maggiore cautela al riguardo. Ad un follow-up di oltre 5 anni la necessità di reinterventi è stata significativamente più elevata nel gruppo AAIR rispetto al gruppo DDDR (HR 0.50; IC 95% 0.39-0.66). Alcuni pazienti con malattia del nodo del seno possono sviluppare una fibrillazione atriale permanente a bassa risposta ventricolare che può richiedere il pacing ventricolare, ma anche in questo caso il rischio è decisamente basso⁸⁶. La soluzione alternativa è quella di impiantare un pacemaker bicamerale e di utilizzare una programmazione che limiti al massimo la stimolazione ventricolare destra. Programmare un intervallo AV più lungo della conduzione AV spontanea è teoricamente il modo più semplice per ottenere un pacing atriale isolato. Tuttavia, tenuto conto che il periodo refrattario atriale totale è pari alla somma dell'intervallo AV e del periodo refrattario atriale post-ventricolare, programmare un intervallo AV molto lungo comporta una riduzione della frequenza massima programmabile. Inoltre, in conseguenza di un periodo refrattario atriale totale molto lungo, la finestra di sensing durante sforzo può essere molto breve, il che aumenta il rischio di undersensing dei battiti prematuri atriali, con possibilità di pacing atriale competitivo e insorgenza di tachiaritmie atriali. L'allungamento dell'intervallo AV programmato può essere bilanciato da un accorciamento del periodo refrattario atriale post-ventricolare, ma questo aumenta il rischio di tachicardia mediata dal pacemaker. Inoltre la programmazione di un intervallo AV lungo può essere in conflitto con altri parametri quale ad esempio l'attivazione della commutazione automatica di modo in caso di tachiaritmie sopraventricolari. In ogni caso anche programmando un intervallo AV lungo è difficile ottenere percentuali di stimolazione ventricolare <30%¹²¹.

Per superare queste difficoltà sono stati introdotti algoritmi che consentono la commutazione automatica da AAI a DDD e viceversa. Il dispositivo stimola in AAI monitorizzando continuamente la conduzione AV. In caso di blocco il pacemaker si commuta in DDD ed eroga lo stimolo ventricolare. In caso di ripristino della

conduzione spontanea, il pacemaker si commuta nuovamente in AAI¹²². Altri algoritmi sono capaci di determinare un'estensione automatica dell'intervallo AV attraverso il monitoraggio continuo della conduzione spontanea¹²³. Più recentemente è stata proposta una nuova modalità di stimolazione detta "*minimal ventricular pacing*". In questa modalità il pacemaker funziona basalmente in AAI con monitoraggio della conduzione spontanea e back-up di pacing ventricolare. Lo stimolo ventricolare viene erogato solo dopo un intervallo PP/AA senza evento ventricolare. Dopo due onde P/A bloccate consecutive che hanno richiesto lo stimolo ventricolare di sicurezza, il pacemaker si commuta in DDD. L'intervallo AV (sentito e stimolato) in modo DDD è quello stabilito alla programmazione e quindi ottimizzato. Questo algoritmo consente una conduzione spontanea anche con intervalli AV molto lunghi (>300 ms) e accetta fino a un massimo di due onde P bloccate su quattro prima di commutarsi in DDD. Durante pacing DDD il dispositivo verifica periodicamente il ripristino della conduzione spontanea e in caso positivo si commuta in AAI⁴². I vari algoritmi hanno dimostrato significativi benefici negli studi clinici con percentuali di stimolazione ventricolare che possono scendere al di sotto del 5% con quelli di più recente generazione.

Nello studio SAVE PACe (Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction)¹²⁴, che ha randomizzato 1065 a stimolazione DDDR convenzionale o a stimolazione DDDR + algoritmi per facilitare la conduzione spontanea, nel gruppo con algoritmi di facilitazione attivi si è ottenuta la prevenzione dell'insorgenza di dissincronia intraventricolare e la riduzione del rischio di fibrillazione atriale persistente (HR 0.60; IC 95% 0.41-0.88).

Fibrillazione atriale a bassa frequenza ventricolare

In caso di fibrillazione atriale permanente a bassa risposta ventricolare e/o con pause diurne >3 s e/o associata a BAV completo è indicato impianto di un pacemaker VVI in presenza di sintomi (astenia, vertigini, pre-sincope o sincope).

Ablate and Pace

Nei pazienti con fibrillazione atriale refrattaria alla terapia farmacologica, sintomatica, ad elevata frequenza ventricolare, può essere considerata l'ablazione del nodo AV con impianto di pacemaker definitivo. Si tratta di una terapia palliativa, in quanto non è in grado di eliminare il substrato elettrofisiologico dell'aritmia, né il rischio

tromboembolico, con conseguente necessità di mantenere un'adeguata terapia anticoagulante. È tuttavia 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 cardiomiopatia tachiaritmica) tale procedura si è dimostrata in grado di indurre un rimodellamento inverso con miglioramento della performance ventricolare. Una recente metanalisi¹²⁵, condotta in oltre 2000 soggetti sottoposti ad ablazione del nodo AV, ha documentato un miglioramento della qualità di vita, della funzione cardiaca e della tolleranza all'esercizio. Nei primi mesi dopo la procedura è stato osservato un aumento della frazione di eiezione, più evidente nei pazienti con frazione di eiezione <45%, attribuito ad un aumento del tempo di riempimento ventricolare, alla sospensione di farmaci inotropi negativi e alla regressione della tachicardiomiopatia indotta dalla tachiaritmia. L'incidenza di mortalità nei soggetti sottoposti all'ablazione è risultata equivalente a quella dei soggetti in terapia medica.

Nei pazienti con fibrillazione atriale permanente va impiantato un pacemaker VVI, mentre nei pazienti con

forme parossistiche o persistenti è preferibile impiantare un pacemaker DDD con commutazione automatica di modo al fine di mantenere il sincronismo AV in ritmo sinusale e di evitare il trascinarsi ad alta frequenza della stimolazione ventricolare in corso di fibrillazione atriale. Dopo la procedura è stato segnalato un aumentato rischio di MCI legato a torsione di punta in caso di frequenza di stimolazione <70/min¹²⁶. La torsione di punta sarebbe correlata ad un transitorio effetto "memoria" delle alterazioni della ripolarizzazione secondarie all'elevata frequenza ventricolare o a prolungamento del QT bradicardia-dipendente. Per tale motivo è consigliabile per almeno 48h successive alla procedura che i pazienti vengano stimolati ad una FC ≥ 90 /min. È stato infine osservato un impatto economico favorevole dell'ablazione del nodo AV: dopo un periodo di osservazione medio di 2.5 anni, è stato valutato che la spesa sanitaria per i pazienti sottoposti ad ablazione è stata minore rispetto a quella dei pazienti trattati con terapia medica¹²⁷.

È stato proposto di eseguire una stimolazione biventricolare in pazienti candidati ad "ablate and pace", ma a tal proposito non esistono studi di ampiezza tale da suggerire tale approccio in maniera sistematica, al di fuori di pazienti selezionati^{128,129}.

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).

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.

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.

Ablate and Pace

Classe I

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 cardiomiopatia tachiaritmica nei quali l'ablazione della fibrillazione atriale sia non eseguibile, inefficace o non voluta (livello di evidenza B).

Classe II

1. Soggetti già sottoposti senza successo ad ablazione della fibrillazione, in cui persistano elevate frequenze ventricolari (livello di evidenza C).

Nota: Queste raccomandazioni seguono generalmente quelle contenute nelle linee guida AIAC sul trattamento della fibrillazione atriale.

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).

Selezione della modalità di stimolazione e programmazione del dispositivo

1. La modalità di scelta è rappresentata dalla stimolazione DDD con algoritmi di estensione automatica dell'intervallo AV o di commutazione automatica AAI-DDD. In pazienti selezionati con conduzione AV intatta può essere utilizzato un pacemaker AAI.
2. Evitare in ogni caso l'impianto di dispositivi VVI che devono essere considerati controindicati.
3. Utilizzare elettrocateretri atriali bipolari per favorire un corretto riconoscimento dell'attività atriale specie in corso di tachiaritmia.
4. Attivare l'algoritmo di commutazione automatica di modo DDD-DDI in tutti i pazienti.
5. Programmare una frequenza di stimolazione atriale di base tale da ottenere un'elevata percentuale di stimolazione. Evitare frequenze minime <60 b/min, salvo diversa indicazione clinica.
6. Programmare la frequenza massima secondo indicazione clinica.
7. Attivare la funzione "rate-responsive" nei pazienti con insufficienza cronotropica.
8. Attivare gli algoritmi di stimolazione preventiva (se disponibili) nei pazienti con basse percentuali di stimolazione atriale, elevato numero di battiti prematuri atriali, nei quali i dati diagnostici del dispositivo ne confermino l'efficacia clinica.
9. Attivare le terapie di pacing antitachicardico (se disponibili) in pazienti con tachicardie organizzate e/o a ciclo atriale più lento, laddove i dati diagnostici del dispositivo ne confermino l'efficacia.
10. In caso di "Ablate and Pace" programmare una modalità VVI nei soggetti con fibrillazione atriale permanente e DDD con commutazione automatica di modo in quelli con forme parossistiche e persistenti.
11. Dopo la procedura programmare una frequenza di stimolazione ≥ 90 b/min per almeno 48h.

5. INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI PACEMAKER NELLA SINCOPE NEURO-MEDIATA

Cenni di epidemiologia, classificazione e trattamento

La sincope è un sintomo, caratterizzato da una temporanea perdita di coscienza con esordio improvviso, breve durata, recupero spontaneo, completo e usualmente rapido. Il meccanismo sottostante è una generale, temporanea, completa ipoperfusione cerebrale⁶¹. La sincope neuro-mediata è un'entità clinica dovuta ad una risposta riflessa che, una volta innescata, determina vasodilatazione periferica e/o bradicardia con ipotensione, ipoperfusione cerebrale e perdita di coscienza. Essa rappresenta la forma più frequente di sincope, giungendo a spiegare sino al 50% degli eventi sincopali osservati in ampi studi di popolazione^{61,130}.

Numerosi sono gli eventi potenzialmente scatenanti la sincope neuro-mediata. La classica "sincope vasovagale" è generalmente indotta da stress emozionale od ortostatico ed è pertanto diagnosticabile sulla scorta dei soli dati anamnestici. La "sincope del seno carotideo" è una sincope che, dall'anamnesi, appare strettamente riconducibile ad un'accidentale manipolazione meccanica del seno carotideo e può essere riprodotta dal massaggio del seno carotideo⁶¹. È definita "situazionale" quella sincope che risulta associata a scenari specifici: minzione, defecazione, tosse, deglutizione, risata^{61,131}. Talora, la presentazione clinica della sincope neuro-mediata risulta comunque "atipica" essendo quindi diagnosticabile sulla scorta di elementi clinici minori, l'esclusione di altre cause di sincope e di una risposta positiva al tilt-test o al massaggio del seno carotideo⁶¹.

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. Esso deve, in primo luogo, comprendere misure di informazione sanitaria atte a far sì che il paziente possa evitare fattori scatenanti (ambienti caldi ed affollati, deplezione di volume, ecc.) e riconoscere precocemente i prodromi, evitando così il progredire dell'episodio. Una valutazione critica di trattamenti farmacologici per patologie concomitanti, con particolare riguardo all'uso di farmaci vasodilatatori, è inoltre senza dubbio opportuna⁶¹.

Misure terapeutiche aggiuntive non risultano in genere necessarie in pazienti che abbiano sperimentato

un solo episodio di sincope in contesti non riconducibili ad un elevato rischio. Tali pazienti devono infatti essere rassicurati sulla natura benigna della patologia, fornendo loro appunto le necessarie misure di informazione sanitaria. Misure terapeutiche aggiuntive possono rendersi necessarie in contesti clinici caratterizzati da elevato rischio e/o elevata frequenza degli episodi⁶¹:

- sincopi molto frequenti, condizionanti una grave compromissione della qualità di vita;
- tendenza degli episodi a recidivare con assenza di prodromi e conseguente esposizione del paziente ad un elevato rischio di traumatismo;
- sincope durante attività a potenziale elevato rischio (guida) o in soggetti praticanti specifiche attività professionali a potenziale elevato rischio (atleti agonisti, piloti, autisti professionisti).

Gli interventi terapeutici aggiuntivi nei pazienti affetti da sincope vasovagale comprendono l'utilizzo di *volume expanders* (incremento dell'introduzione di sale con la dieta o di elettroliti mediante l'uso di *sport drinks*) e la pratica di regolare esercizio fisico moderato e, in pazienti particolarmente motivati, l'eventuale prescrizione di periodi di ortostatismo passivo di durata progressivamente crescente (*tilt-training*). Nella vita quotidiana possono inoltre essere utili anche le cosiddette manovre di contropressione, capaci di indurre un significativo incremento della pressione arteriosa durante la fase prodromica, evitando la perdita di coscienza o protraendo nel paziente la fase prodromica, in assenza di eventi avversi⁶¹. Due studi ne supportano l'evidenza^{132,133}.

Molti farmaci (betabloccanti, disopiramide, scopolamina, clonidina, teofillina, fludrocortisone, efedrina, etilefrina, midodrina, antiserotoninergici) sono stati studiati nella prevenzione della sincope vasovagale. In generale, mentre soddisfacenti sono stati i risultati degli studi non controllati o controllati a breve termine, diversi studi clinici controllati e randomizzati con placebo hanno fallito nel dimostrare un'utilità della terapia farmacologica che, pertanto, non è raccomandata nella prevenzione delle recidive di sincope vasovagale. La midodrina può talora essere indicata in pazienti con sincope vasovagale refrattaria alle misure generali su indicate. In particolare, anche se non dimostrato, l'autosomministrazione di una singola dose di midodrina, per esempio 1h prima di un periodo di prolungata stazione eretta o di una situazione che usualmente determina sincope, può essere utile in casi selezionati⁶¹.

L'elettrostimolazione nella sincope neuro-mediata

Sincope vasovagale

Sebbene i dati raccolti in corso di tilt-test abbiano dimostrato che il pacing sia in genere inefficace nel prevenire la sincope pur protraendo la fase prodromica, il ruolo dell'elettrostimolazione è stato oggetto di svariati studi di limitate dimensioni che hanno dimostrato la possibile efficacia di tale intervento terapeutico in popolazioni altamente selezionate^{61,134-139}. Ciò ha quindi creato il presupposto per studi clinici, randomizzati e controllati di maggiori dimensioni. L'analisi di questi studi costituisce pertanto il punto centrale della presente sezione unitamente alle raccomandazioni circa le indicazioni all'elettrostimolazione nel trattamento della sincope neuro-mediata.

Cinque studi si sono recentemente occupati di questo argomento: tre, in aperto, hanno fornito risultati positivi – il VPS (North American Vasovagal Pacemaker Study)¹⁴⁰, il VASIS (Vasovagal Syncope International Study)¹⁴¹ e il SYDIT (Syncope Diagnosis and Treatment Study)¹⁴² – e due, in cieco, risultati negativi – il VPS II¹⁴³ e il SYNPACE (Vasovagal Syncope and Pacing Trial)¹⁴⁴.

Nel VPS¹⁴⁰, 54 pazienti di ambo i sessi sono stati randomizzati a ricevere o a non ricevere un pacemaker DDD con funzione "rate-drop response". Per esser ammesso allo studio, ciascun paziente doveva aver presentato nella sua vita almeno 6 episodi sincopali ed un tilt-test positivo (con FC <60 b/min in assenza di isoproterenolo e FC <70 e <80 b/min in corso di isoproterenolo a due differenti dosaggi di infusione). Pertanto, in tale studio, solo una modesta percentuale di pazienti nei due bracci di trattamento (19% e 26%, rispettivamente) ha presentato una significativa risposta cardioinibitoria con FC <40 b/min durante tilt-test. Nel follow-up ha presentato episodi sincopali il 22% dei pazienti portatori di pacemaker vs il 70% dei pazienti non trattati (riduzione del rischio relativo 85.4 %, p=0.00022).

Nel VASIS¹⁴¹, 42 pazienti di ambo i sessi, con almeno 3 episodi sincopali durante i precedenti 2 anni ed un tilt-test positivo con FC <40 b/min di durata >10 s o asistolia >3 s, sono stati randomizzati a ricevere o meno un pacemaker DDI a 80 b/min con isteresi a 45 b/min. Nel successivo follow-up di 3.7 anni, il 5% dei pazienti con stimolatore cardiaco ha presentato sincopi vs il 61% dei pazienti non trattati (p=0.0006).

Nel SYDIT¹⁴², 93 pazienti affetti da episodi sincopali ricorrenti sono stati randomizzati a ricevere un pacemaker DDD con funzione "rate-drop response" o atenololo alla dose di 100 mg/die. Per essere ammessi allo

studio, ciascun paziente doveva aver avuto almeno 3 episodi sincopali negli ultimi 2 anni ed un tilt-test positivo con FC <60 b/min. Nel follow-up successivo, ha presentato sincopi il 4.3% dei pazienti sottoposti ad impianto di stimolatore vs il 25.5% dei pazienti trattati con solo atenololo.

Scopo del VPS II¹⁴³ e del SYNPACE¹⁴⁴ è stato quello di verificare, in condizioni di doppia cecità, se l'impianto di un pacemaker bicamerale tipo DDD in modalità "rate-drop response" fosse in grado di ridurre il rischio di episodi sincopali in un gruppo di soggetti affetti da sincopi vasovagali ricorrenti vs l'impianto dello stesso pacemaker in modalità inattiva.

Il VPS II¹⁴³, studio multicentrico, è stato condotto in condizioni di doppia cecità in 100 soggetti di ambedue i sessi, randomizzati all'impianto di pacemaker in modalità "rate-drop response" (52 pazienti) o con "sensing attivato senza pacing". In ciascun centro, solo una persona dello staff medico addetto allo studio era a conoscenza della modalità di programmazione del pacemaker. Sono stati arruolati pazienti di età >19 anni che avessero presentato nella loro vita almeno 6 episodi sincopali o almeno 3 episodi negli ultimi 2 anni. Ciascun paziente doveva presentare inoltre un tilt-test positivo per sincope o pre-sincope, associato ad un'importante riduzione della FC e della pressione arteriosa e con un doppio prodotto <6000. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 6 mesi. In sintesi, a 6 mesi dall'inizio del trattamento l'analisi con approccio "intention-to-treat" ha mostrato una tendenza alla riduzione cumulativa del rischio di recidiva sincopale nel gruppo dei pazienti stimolati, rispetto al gruppo dei pazienti non stimolati (30 vs 40%). Tale riduzione (28.7%), tuttavia, non ha raggiunto la significatività statistica (p=NS).

Lo studio SYNPACE¹⁴⁴, randomizzato e multicentrico, è stato condotto in condizioni di doppia cecità, in 29 pazienti di entrambi i sessi con età >18 anni, una storia clinica di almeno 6 episodi sincopali ed un tilt-test positivo per asistolia o per asistolia ed ipotensione. L'ultimo episodio sincopale lamentato dal paziente non doveva risalire a più di 6 mesi dall'arruolamento. L'endpoint primario dello studio è stato la distanza dall'inizio del trattamento al primo episodio sincopale. Successivamente, ciascun paziente è stato sottoposto ad impianto di pacemaker bicamerale e randomizzato a pacemaker con stimolazione attiva (16 pazienti) in modalità "rate-drop response" o inattiva (13 pazienti) e seguito per un periodo minimo di 4 mesi e per un periodo mediano di 715 giorni. Dopo l'impianto del pacemaker, 13 (45%) dei 29 pazienti hanno presentato sincopi, 8 (50%) nel

gruppo pacemaker attivo e 5 (38%) nel gruppo pacemaker inattivo ($p=NS$). Inoltre, nonostante un *trend* a favore, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata nei due gruppi di trattamento per quanto riguarda il tempo di insorgenza del primo episodio sincopale dopo la randomizzazione [97 (38-144) vs 20 (4-302) giorni; $p=0.38$].

Un'analisi complessiva dei dati disponibili, relativa ai 318 pazienti randomizzati nei cinque studi, dimostra una recidiva di eventi sincopali del 21% nei pazienti trattati con pacemaker e del 44% dei soggetti non trattati, con il raggiungimento di una consistente significatività statistica ($p<0.000$)⁶¹. Una metanalisi di tutti gli studi ha suggerito una riduzione non significativa del 17% degli episodi sincopali desumibile dagli studi in doppio cieco e una riduzione dell'84% negli studi dove il gruppo di controllo non ha ricevuto un pacemaker¹⁴⁵.

I risultati subottimali dell'elettrostimolazione nel trattamento della sincope vasovagale non sono sorprendenti considerando che l'elettrostimolazione può intervenire solo a livello della componente cardioinibitoria del riflesso vasovagale senza poter in alcun modo influenzare la componente vasodepressiva che è spesso quella predominante. Pertanto l'elettrostimolazione cardiaca permanente costituisce una scelta terapeutica da limitarsi ad una piccola ed altamente selezionata quota di pazienti affetta da forme di sincope vasovagale particolarmente invalidanti, con importante risposta cardioinibitoria e ad elevato rischio di traumatismo, previa dimostrazione della sostanziale inefficacia dell'approccio convenzionale⁶¹.

Due studi non randomizzati hanno valutato l'efficacia della cardiostimolazione in pazienti con documentata asistolia durante sincope in corso di monitoraggio con *loop recorder* impiantabile (ILR)^{146,147}. Nello studio di Sud et al.¹⁴⁶, dopo l'impianto di un pacemaker, l'occorrenza di sincope è diminuita dal 2.7% per anno allo 0.45% per anno ($p=0.002$). Lo studio ISSUE 2 (International Study on Syncope of Uncertain Etiology)¹⁴⁷ ha ipotizzato che la documentazione di un'asistolia spontanea durante monitoraggio con ILR e non i risultati del tilt-test dovessero costituire la base per selezionare i candidati all'impianto del pacemaker. Questo studio ha arruolato 392 pazienti con presunta sincope riflessa dopo l'impianto di un ILR. Dei 102 pazienti con evidenza di una correlazione tra sintomi e documentazione di aritmia, 53 sono stati sottoposti ad una terapia guidata dall'ILR, nella maggior parte dei casi elettrostimolazione per asistolia. Questi pazienti hanno poi mostrato una marcata riduzione nella recidiva di sincope in confronto con il

gruppo nel quale il trattamento non è stato impostato secondo i risultati del monitoraggio con ILR (10 vs 41%, $p=0.002$). Sebbene l'ISSUE 2 non sia uno studio randomizzato, i suoi risultati suggeriscono che l'uso dell'ILR possa fornire un utile contributo alla risoluzione della selezione dei pazienti da avviare all'elettrostimolazione, ed ha costituito le basi per un nuovo trial, l'ISSUE 3 che è in corso¹⁴⁸.

Sindrome del seno carotideo

La sindrome del seno carotideo è da tempo riconosciuta come una potenziale causa di sincope. Esistono controversie circa la frequenza con la quale l'ipersensibilità del seno carotideo possa essere responsabile di episodi sincopali spontanei (sindrome del seno carotideo).

È opportuno considerare separatamente la sindrome del seno carotideo "spontanea" ed "indotta"⁶¹. La sindrome del seno carotideo spontanea è rara, rende conto di circa l'1% di tutte le cause di sincope¹⁴⁹, e può essere definita come una sincope che, sulla scorta dei dati anamnestici, appare essersi verificata in stretta relazione con un'accidentale manipolazione meccanica del seno carotideo e che è spesso riproducibile con il massaggio del seno carotideo. La sindrome del seno carotideo indotta è diagnosticata in un paziente con sincope inspiegata che presenti una risposta anormale al massaggio del seno carotideo in assenza di ulteriori elementi diagnostici; essa è riscontrabile nel 26-60% dei pazienti affetti da sincope inspiegata⁶¹. Inoltre, la sindrome del seno carotideo può essere responsabile di molti casi di sincope o caduta non altrimenti spiegabili in soggetti anziani.

Il trattamento deve essere guidato dai risultati del massaggio del seno carotideo, eseguito sia in clinostasi in ortostatismo, ed inquadrato nel contesto clinico specifico. Il test è da considerarsi positivo se la sincope è riprodotta durante o immediatamente dopo il massaggio con dimostrazione di un'asistolia >3 s e/o una caduta della pressione arteriosa sistolica ≥ 50 mmHg, in assenza di giustificazioni cliniche alternative una volta completato l'iter diagnostico. Nel caso in cui si documenti un'asistolia, dovrà essere attentamente valutato l'eventuale contributo della componente vasodepressiva che può spesso, in tal caso, rimanere nascosto. Sarà pertanto necessario ripetere il massaggio dopo somministrazione di atropina, preferibile alla stimolazione temporanea bicamerale per la sua semplicità, facile riproducibilità e non invasività. Sebbene solo due piccoli studi randomizzati siano stati condotti sull'argomento^{150,151}, l'impianto di un pacemaker è considerato utile nella sindrome del seno carotideo ed è considerato il trattamento di scelta quando risulti do-

cumentabile una risposta cardioinibitoria al massaggio del seno carotideo⁶¹. Il pacing monocamerale non è ritenuto appropriato nel trattamento della sindrome del seno carotideo e la stimolazione bicamerale è generalmente preferita^{152,153}. Non sono ancora disponibili studi randomizzati che abbiano esaminato il trattamento nei casi con prevalente componente vasodepressiva⁶¹.

Sincope situazionale

La sincope situazionale si riferisce a quelle forme di sincope neuro-mediata associate a specifici scenari (minzione, defecazione, tosse, risollevarsi dopo lo *squatting*, sforzo, risata)^{61,131}. Il meccanismo responsabile dell'ipotensione può variare da caso a caso, talora è primariamente riflesso, in ogni caso è ragionevole considerare tutte queste condizioni complessivamente perché simile appare la strategia di trattamento.

Il trattamento di tutte le forme di sincope situazionale si basa infatti sulla possibilità di evitare o di gestire i fattori scatenanti, al fine di prevenire l'evento o di ridurre la frequenza o le conseguenze traumatiche. I pazienti con sincope situazionale spesso presentano una positività al massaggio del seno carotideo e/o al tilt-test. In uno studio la corrispondenza è stata rilevata nel 33% e nel 40% dei casi, rispettivamente¹⁵⁴. Per questo, è stato suggerito di guidare il trattamento sulla scorta della risposta a tali test, in particolare per quanto riguarda la decisione di impiantare un pacemaker⁶¹. Tuttavia, studi ulteriori sono richiesti per definire la necessità di tale terapia.

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).

6. INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI PACEMAKER NELL'INFANZIA E NELL'ADOLESCENZA

Introduzione

Nelle ultime decadi, la tecnologia dei pacemaker ha compiuto notevoli progressi anche nel campo dell'impianto in età pediatrica mettendo a disposizione nuovi *design* degli elettrodi e generatori di dimensioni ridotte. Infatti, ai nostri giorni, l'impianto dei pacemaker nei bambini, pur presentando diverse difficoltà tecniche dovute alle anomalie anatomiche, alle difficoltà di accesso e alle dimensioni dei pazienti, è realizzato in maniera agevole e con un tasso di complicanze minimo.

Le indicazioni all'impianto dei pacemaker nei neonati, bambini e giovani adulti comprendono:

- il BAV sia congenito, che acquisito post-chirurgico nei pazienti con cardiopatie congenite od acquisito nell'ambito di miocarditi, processi infiammatori, malattie del muscolo;
- la disfunzione del nodo del seno sia spontanea che acquisita dopo interventi di cardiocirurgia che si presenta come bradicardia sintomatica o sindrome bradi-tachi che necessita di terapia antiaritmica;
- necessità di terapia antiaritmica in pazienti con sindrome del QT lungo o con tachiaritmie.

La sintomatologia clinica dei pazienti deve guidare l'impianto dei pacemaker nell'infanzia e nell'adolescenza: la presenza di crisi convulsive anossiche, di sincopi o di scompenso cardiaco in presenza di disturbi della conduzione congeniti od acquisiti sono indicazioni obbligate all'impianto. Inoltre, nell'infanzia la presenza di una bradicardia e la necessità di un pacemaker devono essere sempre valutate in correlazione alla frequenza attesa per l'età, non sottovalutando l'asintomaticità dei bambini che possono essersi adattati ad uno stile di vita sedentario per l'età rispetto ai coetanei sani.

Il BAV congenito è un'evenienza rara, potenzialmente letale con un'incidenza stimata di circa 1:15 000-20 000 nati vivi¹⁵⁵. In cuori strutturalmente sani possiamo riconoscere due tipi di blocco congenito: il primo, più frequente, è associato alla presenza di anticorpi materni anti-SS-A/Ro ed anti-SS-B/La nell'ambito di malattie infiammatorie connettivali (lupus eritematoso, sindrome di Sjögren) ma anche in madri asintomatiche, e la diagnosi prenatale viene attualmente ottenuta già tra la sedicesima e la diciottesima settimana di gestazione grazie all'ecocardiografia fetale¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Il secondo tipo di BAV totale congenito viene diagnosticato successivamente e non risulta associato ad autoanticorpi^{157,159}.

La fisiopatologia su base immunitaria del blocco congenito può spiegare lo sviluppo di una cardiomiopatia dilatativa dopo l'impianto di pacemaker, dato che fino al 15% dei pazienti presenta una miocardite/endocardite nell'infanzia^{160,161}; alcune esperienze¹⁶² suggeriscono però che la stimolazione apicale destra e il successivo rimodellamento avverso possano avere un ruolo nello sviluppo della disfunzione ventricolare e che la disfunzione ventricolare possa beneficiarsi della resincronizzazione cardiaca^{163,164}, della stimolazione in siti alternativi per l'elettrodo ventricolare¹⁶⁵ o con una programmazione del pacemaker che permetta la conduzione fisiologica qualora possibile¹⁶⁶.

I bambini con blocco congenito presentano un'elevata mortalità soprattutto nei primi mesi/anni di vita^{155,167}; il sottogruppo con blocco congenito non associato ad autoanticorpi materni sembra presentare nel periodo post-neonatale una mortalità inferiore¹⁶⁸.

Nei pazienti con BAV congenito in presenza od assenza di cardiopatia organica devono essere tenute in considerazione le seguenti condizioni per l'indicazione all'impianto del pacemaker: neonati con FC <50 b/min o in presenza di scompenso cardiaco, sincope, dilatazione ventricolare sinistra, insufficienza mitralica, ritmo di scappamento instabile, tachicardia sinusale inappropriata, prolungamento dell'intervallo QT, presenza di aritmie ventricolari, ridotto grado di tolleranza allo sforzo^{160,167,169,170}.

L'impianto di pacemaker ha migliorato la morbilità e la mortalità dei pazienti con BAV congenito¹⁶⁰, in presenza od assenza di cardiopatia organica¹⁶⁷, quando paragonate ai dati della storia naturale^{155,168}. Si deve ricordare che in questo gruppo di pazienti l'impianto del pacemaker è raccomandabile anche nei pazienti asintomatici al fine di prevenire le sindromi di Adams-Stokes e la MCI^{171,172}.

Nei bambini con cardiopatie congenite sottoposte a correzione chirurgica si è assistito negli ultimi anni a modifiche sia nell'incidenza di impianti di pacemaker che del disturbo del ritmo cardiaco sottostante. L'impianto di pacemaker nel BAV di terzo grado o di secondo grado avanzato post-chirurgico si dovrebbe effettuare quando il blocco persiste almeno 7-14 giorni dopo l'intervento o se anatomicamente non vi è possibilità di recupero (oltre il 95% dei BAV regredisce entro il nono giorno postoperatorio)^{173,174}. Dati supportano l'elevata frequenza di un recupero tardivo¹⁷³; infatti, oltre il 30% dei pazienti sottoposti ad impianto per BAV postoperatorio recupera la conduzione AV ad un follow-up medio di circa 5.5 anni; purtroppo non vi sono ancora chiari criteri per la necessità di mantenere un pacing permanente nei pazienti che recuperano la conduzione. In seguito all'evoluzione delle tecniche cardiocirurgiche, per la comparsa di malattia del nodo del seno nel

postoperatorio, si è reso necessario l'impianto di pacemaker con necessità di pacing atriale per disfunzione isolata del nodo del seno^{175,176}. La presenza di una bradicardia sinusale dopo interventi di correzione cardiocirurgica deve essere sempre correlata alla sintomatologia e all'età del paziente e alla presenza di una disfunzione ventricolare e/o di un'emodinamica non fisiologica e può risultare nella necessità di un pacing permanente per bradicardia relativa.

Dopo interventi di cardiocirurgia correttiva si osservano frequentemente anche sindromi bradi-tachi, dove una bradicardia sinusale si alterna ad aritmie sopraventricolari come flutter atriale o tachicardie atriali da rientro^{177,178}; in questo gruppo di pazienti si è osservato un incremento della mortalità e della morbilità associato alla presenza di aritmie sopraventricolari. I dati a nostra disposizione sull'efficacia del pacing atriale e degli algoritmi antitachicardici sono controversi^{179,180}. L'impianto del pacemaker risulta indicato quale terapia aggiuntiva per permettere la somministrazione di terapie antiaritmiche e per ridurre il rischio di aritmie ventricolari in corso di bradicardia spiccata. In casi selezionati si dovrebbe considerare il ricorso alle procedure di ablazione transcateretere delle tachiaritmie.

Non vi sono sufficienti dati per stabilire la necessità di un pacemaker se persiste un blocco bifascicolare con transitorio BAV avanzato nel postoperatorio, ma in questo sottogruppo di pazienti, per la possibile presenza di BAV avanzati transitori, la comparsa nel follow-up di episodi di sincope inspiegata diventa un'indicazione ad impianto di pacemaker¹.

Il BAV acquisito non chirurgico si riscontra raramente e risulta associato alle seguenti condizioni: miocarditi, endocarditi, tumori cardiaci o distrofie muscolari. In queste situazioni cliniche i disordini del ritmo e della conduzione possono evolvere rapidamente anche prima di uno scompenso cardiaco conclamato e spesso manifestarsi con sincope. Il trattamento di emergenza rimangono i farmaci cronotropi positivi e il pacing temporaneo; la successiva indicazione all'impianto si basa sull'eventuale recupero della conduzione AV. Nel caso della miocardite acuta si osserva nella maggior parte dei casi il recupero della conduzione AV entro alcune settimane dall'esordio¹⁸¹. Il BAV acquisito nell'ambito delle distrofie muscolari presenta frequentemente una storia naturale progressiva, ma non vi sono sufficienti dati per predire la necessità di un impianto di pacemaker^{182,183}.

Il BAV acquisito non chirurgico si può riscontrare anche in alcune cardiopatie congenite, quali ad esempio la trasposizione congenitamente corretta dei grossi vasi e i difetti del setto AV, in particolare nei pazienti con sindrome di Down, che possono sviluppare i disturbi della condu-

zione nel corso dello sviluppo dalla vita fetale all'età adulta; valutazioni periodiche elettrocardiografiche sono opportune in questi sottogruppi di pazienti¹⁸⁴. Il riscontro di una bradicardia sinusale spontanea in bambini senza evidenza di cardiopatia organica deve sempre essere correlato alla presenza di sintomi quali sincope e lipotimie; se si escludono altre cause quali crisi epilettiche, meccanismi neurocardiogenici ed apnee, si pone indicazione all'impianto di pacemaker.

Infine anche nell'infanzia e nell'adolescenza l'impianto di pacemaker può essere una terapia addizionale per i pazienti con sindrome congenita del QT lungo in terapia beta-bloccante; infatti, in questi pazienti il pacing antibradicardico previene le tachiaritmie ventricolari bradicardia-dipendenti¹⁸⁵.

L'impianto di un pacemaker potrebbe essere indicato in alcuni sottogruppi particolari quali i neonati con la sindrome del QT lungo tipo 2 in presenza di disturbi della conduzione, in pazienti con sindrome del QT lungo tipo 3 e in presenza di più mutazioni contemporaneamente¹⁸⁶.

Nei bambini che presentano l'indicazione all'impianto di pacemaker il passo successivo è la scelta della tecnica di impianto, epicardica vs transvenosa, e del tipo di dispositivo.

Negli ultimi anni nuove generazioni di pacemaker sono a disposizione per l'impianto nei bambini e negli adolescenti: da una parte i nuovi generatori hanno dimensioni contenute, dall'altra anche gli elettrodi si sono evoluti e quelli a rilascio di steroidi hanno notevolmente ridimensionato il problema del blocco in uscita in particolare per l'approccio epicardico¹⁸⁷.

La pratica generale sembra orientata verso l'impianto di pacemaker epicardici nei neonati e nei bambini con peso <10 kg ed in tutti i casi in cui vi siano difficoltà di accesso vascolare secondario ad anomalie congenite o pregressi interventi^{170,188-190}; comunque anche se in questo gruppo di bambini vi sia il rischio di occlusione venosa¹⁷¹ alcune esperienze riportano come praticabile anche l'approccio transvenoso grazie alle nuove tecnologie^{191,192}. Nei bambini oltre i 4-5 anni di età e con peso >10-20 kg l'approccio transvenoso tramite vena giugulare interna o vena succlavia sembra sicuro e sta diventando ormai la metodica di scelta, a meno che non vi sia necessità di un intervento cardiocirurgico¹⁹². Nei bambini il generatore viene usualmente posizionato in una tasca nella parete addominale se l'approccio è stato chirurgico od in una tasca sotto il muscolo pettorale con l'approccio transvenoso¹⁸⁸. L'impianto degli elettrodi nei bambini deve tener conto della crescita fisiologica e quindi il posizionamento degli elettrodi deve sempre prevedere una ridondanza in lunghezza che permetta un adattamento nel corso degli anni.

Complicanze tardive dell'impianto di pacemaker nei bambini sono rappresentate dalla trombosi venosa, soprattutto quando l'impianto transvenoso era stato eseguito su vene di diametro insufficiente, e da difficoltà nell'estrazione dei cateteri^{171,191}.

Negli adolescenti le tecniche di impianto non differiscono sostanzialmente da quelle degli adulti, in quanto la corporatura si avvicina a quella adulta.

L'evoluzione tecnologica degli ultimi decenni ha risolto i problemi tecnici dell'impianto dei pacemaker nei bambini come la stabilità e l'integrità degli elettrodi, le soglie di stimolazione e le dimensioni dei generatori; attualmente l'interesse principale è rivolto a trovare il sito di stimolazione e la programmazione del pacemaker più fisiologici in modo da contrastare l'emodinamica avversa e il rimodellamento istologico avverso.

Nei bambini senza cardiopatia organica la FC è la principale determinante della portata cardiaca da sforzo e quindi un pacemaker programmato in VVI-R può essere un'alternativa al pacing transvenoso bicamerale¹⁹³ riservando l'*upgrading* a un sistema bicamerale a raggiungimento dello sviluppo e dell'età adolescenziale-adulta. In bambini con disfunzione isolata del nodo del seno potrebbe essere sufficiente un pacing atriale. Quando risulta possibile l'impianto di un pacemaker bicamerale, la programmazione in VDD o DDD permette di mantenere una fisiologica sincronia AV; alcune esperienze riportano problemi di sensing atriale con la programmazione in VDD¹⁹⁴ e si suggerisce di preferire la programmazione in DDD¹⁹⁵.

Raccomandazioni per l'impianto di pacemaker nei bambini, adolescenti e pazienti con cardiopatia congenite

Classe I

1. BAV di secondo grado avanzato o di terzo grado in presenza di bradicardia sintomatica, disfunzione ventricolare sinistra o di stato di bassa portata (livello di evidenza C).
2. Disfunzione del nodo del seno sintomatica in presenza di bradicardia inappropriata per l'età (livello di evidenza B).
3. BAV di secondo grado avanzato o di terzo grado postoperatorio che non si prevede poter regredire o che persiste almeno 7-9 giorni dall'intervento chirurgico (livello di evidenza B e C).
4. BAV completo congenito associato a ritmo di scappamento a QRS largo, extrasistolia ventricolare complessa o disfunzione ventricolare (livello di evidenza B).

-
5. BAV completo congenito in neonati e lattanti con frequenza ventricolare <55 b/min o se in presenza di cardiopatia congenita con frequenza ventricolare <70 b/min (livello di evidenza B e C).
 6. Tachicardie ventricolari sostenute bradicardia-dipendenti in presenza o meno di QT lungo (livello di evidenza B).

Classe II

1. Sindrome bradicardia-tachicardia che necessita terapia antiaritmica a lungo termine (non in presenza di trattamento con digitale), qualora altre strategie terapeutiche quali ad esempio l'ablazione transcatetere non siano percorribili (livello di evidenza C).
2. BAV completo congenito dopo il primo anno di vita in presenza di una FC <50 b/min, pause improvvise (2 o 3 volte il ciclo di base) o in presenza di sintomi suggestivi per incompetenza cronotropa (livello di evidenza B).
3. Sindrome del QT lungo in presenza di BAV 2:1 o BAV di terzo grado, o in presenza di bradicardia sinusale anche secondaria a terapia betabloccante, o di aritmie ventricolari secondarie a pause/bradicardia sinusale (livello di evidenza B).
4. Bradicardia sinusale asintomatica in bambini e adolescenti con cardiopatie congenite complesse e FC a riposo <40 b/min o in presenza di pause >3 s (livello di evidenza C).
5. Pazienti con cardiopatia congenita e insufficienza di circolo secondaria a bradicardia sinusale o a perdita della sincronia AV (livello di evidenza C).
6. Paziente con cardiopatia congenita operata, residuo blocco bifascicolare e BAV completo transitorio in fase acuta che siano sintomatici per sincope inspiegata (livello di evidenza C).
7. BAV di terzo grado postoperatorio che si risolve, mantenendo il ritmo sinusale con un blocco bifascicolare residuo (livello di evidenza C).
8. BAV completo congenito in neonati, bambini, adolescenti e giovani adulti in presenza di una FC accettabile, complessi a QRS stretto e funzione ventricolare sinistra normale (livello di evidenza B).
9. Malattie neuromuscolari in presenza di BAV di qualsiasi grado, con e senza sintomi, essendo imprevedibile la progressione del disturbo di conduzione AV.

Note alle Raccomandazioni

Si segnalano alcune condizioni in cui non vi è evidenza di beneficio derivante dall'impianto di pacemaker:

- BAV postoperatorio transitorio che regredisce completamente (livello di evidenza B).
- Blocco postoperatorio bifascicolare asintomatico in presenza o meno di BAV di primo grado (livello di evidenza C).
- BAV di secondo grado tipo 1 in pazienti asintomatici (livello di evidenza C).
- Bradicardia sinusale asintomatica in adolescenti con pause <3 s e FC minima >40 b/min (livello di evidenza C).

7.

INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI DISPOSITIVI PER LA RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Introduzione

Lo scompenso cardiaco rappresenta non di rado l'evoluzione clinica di diverse comuni patologie quali la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa, le cardiopatie valvolari, le miocardiopatie, ecc., con un'incidenza di 2 milioni di casi/anno nel mondo, 470 000 in Europa e 66 000 in Italia ed una prevalenza variabile dallo 0.4% al 2% (22.5 milioni di persone nel mondo, 6.5 in Europa e 747 000 in Italia)¹⁹⁶.

Lo scompenso cardiaco è responsabile del 5-10% di tutte le ospedalizzazioni, risultando la più frequente causa di ricovero oltre i 65 anni di età¹⁹⁷. Circa il 30% dei pazienti con scompenso cardiaco presenta una compromissione funzionale di grado moderato-severo [classe New York Heart Association (NYHA) III-IV] e prognosi infausta a breve termine: la mortalità annuale è del 24.8% per i soggetti in classe NYHA III e del 36.7% per quelli in classe NYHA IV.

Nonostante la progressiva introduzione di farmaci con effetti modulatori di tipo neuromonale in grado di migliorare l'evoluzione della malattia e di aumentare la sopravvivenza, come inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), betabloccanti e spironolattone, la maggior parte dei pazienti scompensati però rimane fortemente sintomatica, con una prognosi infausta, gravata da un'alta mortalità dovuta a MCI o a progressiva disfunzione ventricolare sinistra refrattaria.

Il continuo interesse scientifico sui fattori clinici e strumentali capaci di caratterizzare il corso naturale dell'insufficienza cardiaca ed i tentativi di trovare soluzioni alternative al trapianto d'organo hanno condotto col passare del tempo all'individuazione degli effetti negativi sulla meccanica cardiaca dei ritardi di conduzione, orientando la ricerca su strumenti e modalità tecniche capaci di correggere tali anomalie.

Intorno alla metà degli anni '90 infatti molti studiosi hanno iniziato ad esplorare la possibilità di come una stimolazione elettrica simultanea del ventricolo destro e sinistro potesse migliorare la funzione contrattile cardiaca e la sintomatologia in pazienti con scompenso cardiaco e desincronizzazione di parete/i dovuto a ritardo di conduzione. Da lì a poco un nuovo approccio terapeutico conosciuto con il nome di terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) si è evoluto, è stato sottoposto a verifica in vari trial clinici, ed è stato legittimato entrando a far

parte dell'attuale armamentario terapeutico per il trattamento dello scompenso cardiaco.

La CRT è stata il primo trattamento non farmacologico ad essere testato su larga scala in vari trial clinici con gruppo controllo-placebo; il primo nel quale un definito sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco (ad es. QRS >120 ms) è stato selezionato dall'insieme generale; e il primo, fattore in parte discutibile, ad essere stato sviluppato e testato ampiamente negli uomini ancor prima che fossero disponibili i dati sui modelli animali¹⁹⁸⁻²⁰⁰.

Attualmente la CRT si è imposta come terapia aggiuntiva per pazienti selezionati con scompenso cardiaco refrattario a terapia farmacologica ottimale e dissincronia elettromeccanica.

La dissincronia ventricolare

Le anomalie del sistema di conduzione sono comuni nei pazienti con scompenso cardiaco. Oltre il 50% dei soggetti con tale patologia presenta BAV di primo grado o blocco di branca sinistra e questo da solo è riscontrabile in circa il 30% dei soggetti in classe funzionale NYHA III-IV²⁰¹.

Pur essendo noto da tempo l'effetto negativo di tali alterazioni sulla meccanica cardiaca²⁰², solo nel 1989 Grines et al.¹⁹⁹ hanno evidenziato come il blocco di branca sinistra, oltre ad importanti alterazioni cinetiche del ventricolo sinistro, con prolungamento dei tempi sistolici e riduzione di quelli diastolici, provocasse una profonda asincronia di contrazione tra i due ventricoli (interventricolare), e del ventricolo sinistro (intraventricolare).

La perdita poi del sincronismo AV, in relazione alla presenza di un ritardo di conduzione AV e/o intraventricolare, presenta effetti emodinamici negativi. In primo luogo viene perso il contributo della sistole atriale al riempimento ventricolare, con conseguente alterazione dell'efficienza ventricolare e riduzione della gittata sistolica. L'accorciamento del tempo di riempimento ventricolare sinistro poi determina un rapido incremento della pressione diastolica che può superare la pressione atriale sinistra e condizionare la comparsa di un rigurgito mitralico in fase telediastolica²⁰³.

Le conseguenze della dissincronia elettromeccanica perciò sono varie ed includono: incompleto riempimento ventricolare, ridotta dP/dt del ventricolo sinistro (indice di efficienza contrattile), incremento dell'insufficienza mitralica e movimento paradossale del setto interventricolare^{199,204,205}. La dissincronia ventricolare è inoltre associata ad aumentata mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco²⁰⁶⁻²⁰⁸. In conclusione, i pazienti con scompenso cardiaco spesso presentano disturbi del

meccanismo di accoppiamento eccitazione-contrazione di vario tipo e grado, che possono essere responsabili del progressivo ed inesorabile aggravamento del quadro clinico. La dissincronia è la conseguenza di un danno miocardico progressivo, globale o focale, ed è il risultato di una fibrosi interstiziale che sostituisce gradualmente il tessuto miocardico sano, determinando sia una propagazione eterogenea dell'attività elettrica sia conseguenze meccaniche sull'efficienza contrattile del cuore. La dissincronia elettromeccanica, così definita, è responsabile di processi di rimodellamento strutturale del cuore, che a loro volta favoriscono un progressivo deterioramento della funzione contrattile.

Razionale della terapia di resincronizzazione cardiaca

L'obiettivo della CRT è quello di determinare un rimodellamento inverso, attraverso il ripristino di un'attivazione ventricolare più fisiologica ed un'ottimizzazione dell'intervallo AV.

I potenziali meccanismi chiamati in causa per spiegare gli effetti favorevoli della CRT sulla funzione cardiaca includono: 1) il ripristino di una sincronia elettromeccanica del setto interventricolare, 2) la riduzione dell'insufficienza mitralica telediastolica, 3) l'ottimizzazione della funzione diastolica attraverso un incremento del tempo di riempimento diastolico con conseguente riduzione della discrepanza tra contrattilità cardiaca e dispendio energetico²⁰⁹⁻²¹³.

La classificazione NYHA

Nel corso degli anni sono stati utilizzati numerosi schemi di classificazione di scompenso cardiaco, spesso non in grado di fornire correlazioni clinico-strumentali nel singolo paziente; anche la classificazione NYHA, ampiamente utilizzata, risulta poco precisa. È infatti riconosciuto che la classificazione NYHA possa variare frequentemente ed in brevi periodi di tempo nel singolo paziente da una parte, e rifletta una valutazione soggettiva da parte del medico dall'altra.

Classificazione funzionale NYHA:

- I. *Pazienti con malattia cardiaca senza limitazioni all'esercizio fisico*: la normale attività fisica non causa eccessiva fatica, palpitazione, dispnea o dolore anginoso;
- II. *Pazienti con malattia cardiaca con lieve limitazione all'esercizio fisico*: questi pazienti sono asintomatici a riposo. La normale attività fisica causa fatica, palpitazione, dispnea o dolore anginoso;
- III. *Pazienti con malattia cardiaca con marcata limi-*

tazione all'esercizio fisico: questi pazienti sono asintomatici a riposo. Una lieve attività fisica causa fatica, palpitazione, dispnea o dolore anginoso.

IV. *Pazienti con malattia cardiaca con incapacità all'esercizio fisico in assenza di sintomatologia*: i sintomi da scompenso cardiaco o sindrome anginosa possono essere presenti anche a riposo. Qualunque tipo di attività fisica intrapresa aumenta la sintomatologia rilevata a riposo.

In virtù della scarsa correlazione esistente tra sintomi e grado di disfunzione cardiaca, a partire dal 2005 le linee guida sullo scompenso cardiaco hanno introdotto una classificazione a 4 stadi per meglio discriminare i vari gradi, substrati e prognosi di SC²¹⁴. Questi sono:

- **Stadio A**: pazienti che non hanno anomalie morfo-funzionali del cuore e sono asintomatici ma sono a rischio di sviluppare scompenso cardiaco (ad es. ipertensione arteriosa);
- **Stadio B**: pazienti che hanno anomalie morfo-funzionali del cuore e sono asintomatici e sono a rischio di sviluppare scompenso cardiaco (ad es. ipertensione arteriosa con ipertrofia ventricolare sinistra);
- **Stadio C**: pazienti che sono, o che sono stati, sintomatici per scompenso cardiaco in presenza di cardiopatia organica;
- **Stadio D**: pazienti fortemente sintomatici per scompenso cardiaco a riposo anche se in terapia medica massimale, e che necessitano di interventi specialistici.

Tale classificazione è meglio correlata con la prevenzione e la terapia dello scompenso cardiaco, permettendo ai medici di assegnare una terapia più mirata per i pazienti.

La terapia di resincronizzazione cardiaca in pazienti in classe NYHA III-IV

Diversi studi hanno dimostrato come la CRT possa determinare cambiamenti sia strutturali che molecolari nel cuore scompensato²¹¹, incrementare la funzione cardiaca (aumentando l'efficienza contrattile del ventricolo sinistro, diminuendo il consumo miocardico di ossigeno²⁰¹ e riducendo l'insufficienza mitralica funzionale^{215,216}), migliorare la qualità di vita dei pazienti riducendone inoltre mortalità ed ospedalizzazioni.

In diversi trial randomizzati e controllati sono stati valutati gli effetti della CRT con o senza ICD in pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo e dissincronia ventricolare, già in terapia medica ottimale (OMT). La CRT, in aggiunta alla OMT, si è dimostrata in grado di

migliorare in maniera statisticamente significativa la qualità della vita, la classe funzionale NYHA, la tolleranza allo sforzo (valutata in picco di ossigeno), la distanza percorsa al test del cammino dei 6 min e il valore di frazione di eiezione²¹⁷⁻²²³. In una metanalisi di diversi trial sulla CRT, le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sono risultate ridotte del 32% e la mortalità per tutte le cause del 25%. L'effetto sulla mortalità in questa metanalisi diviene evidente dopo i primi 3 mesi dall'impianto del dispositivo²²⁰. Nello studio COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure), i pazienti sono stati randomizzati a: OMT, OMT+CRT, OMT+CRT+ICD. In confronto alla OMT, entrambi i dispositivi determinano una riduzione dell'endpoint combinato morte per qualsiasi causa + ospedalizzazioni del 20% circa, mentre nei pazienti trattati con OMT+CRT+ICD vi è stata una riduzione del 36% della mortalità per tutte le cause²²⁴. Nello studio CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure), in cui sono stati confrontati OMT e OMT+CRT, quest'ultima combinazione ha ridotto del 37% il rischio combinato di morte e ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari²²⁵. In questo trial, randomizzato e controllato, vi è stata una riduzione del 36% per tutte le cause di morte e del 52% di ospedalizzazioni nei pazienti trattati con CRT. Dallo stesso studio risulta che per ogni 9 dispositivi impiantati si prevenivano 1 morte e 3 ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari maggiori.

Quindi, vi sono forti evidenze che la CRT migliori sintomi, capacità di esercizio, qualità di vita, frazione di eiezione e sopravvivenza e diminuisca le ospedalizzazioni in pazienti con scompenso cardiaco sintomatici (classe NYHA III-IV) in OMT e con dissincronia ventricolare (evidenziata da un QRS di durata >120 ms)^{220,226-228}.

Sottogruppi particolari di pazienti

Pazienti ambulatoriali in classe NYHA IV

Nello studio COMPANION sono stati arruolati 217 pazienti in classe NYHA IV ambulatoriale²²⁴. Questi pazienti non dovevano aver avuto ricoveri (programmati e non) per scompenso cardiaco nel mese precedente l'arruolamento e presentavano un'aspettativa di vita >6 mesi. In questi pazienti la CRT, con o senza ICD, ha determinato un miglioramento funzionale, ridotto le ospedalizzazioni e posticipato (ma non ridotto) la mortalità rispetto alla OMT. Il tasso di mortalità a 2 anni era del 62% nel gruppo di controllo, del 55% nel gruppo CRT e del 45% nel gruppo CRT+ICD. Questi dati supportano l'utilizzo della CRT per migliorare la qualità (ma non la quantità) della vita nei pazienti ambulatoriali in classe NYHA IV.

Morfologia del QRS: blocco di branca sinistra vs blocco di branca destra

Nello studio CARE-HF^{225,229}, come dimostrato da una sottoanalisi²³⁰, la presenza di blocco di branca sinistra tipico era associata ad una migliore sopravvivenza e ad un minor numero di eventi cardiovascolari nel follow-up rispetto ad altri pattern elettrocardiografici. D'altro canto, dopo esecuzione di analisi multivariata, la presenza di BAV di primo grado e di blocco di branca destra erano gli unici predittori di outcome avverso. In particolare in questo studio, i pazienti (5% del totale) con blocco di branca destra erano quelli con prognosi particolarmente sfavorevole.

Terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore in pazienti con indicazione convenzionale all'impianto di defibrillatore automatico

Evidenze derivanti da un ampio studio, il MIRACLE ICD (Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation)²¹⁹, e da un'estesa metanalisi²²⁸ supportano l'utilizzo della CRT+ICD in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV, frazione di eiezione <35%, durata del QRS >120 ms ed indicazione convenzionale all'ICD.

Indicazioni nuove ed emergenti alla terapia di resincronizzazione cardiaca

Pazienti in classe NYHA I-II

Considerando che l'obiettivo della CRT è quello di indurre un rimodellamento inverso nel cuore scompensato, si potrebbe ipotizzare un suo potenziale ruolo benefico nella prevenzione dell'evoluzione dello scompenso cardiaco. Oltretutto il carattere evolutivo dello scompenso cardiaco con associata progressiva degenerazione della funzione cardiaca sono tali per cui, nelle classi NYHA più avanzate, il tessuto fibrotico, associato eventualmente ad eventi ischemici, può sensibilmente compromettere la risposta alla CRT.

A supporto di queste ipotesi un recente lavoro dimostra come il rimodellamento inverso indotto dalla CRT, identificato da una riduzione del 10% del diametro telesistolico ventricolare sinistro, sia associato ad una riduzione della mortalità e della morbilità a lungo termine²³¹. Ci sono evidenze crescenti che suggeriscono che la CRT possa prevenire o rallentare la progressione dello scompenso cardiaco in pazienti lievemente sintomatici²³². Inizialmente due trial randomizzati multicentrici^{217,233} hanno valutato i benefici della CRT in pazienti con scompenso cardiaco sintomatici in classe NYHA II, in OMT, con ridotta frazione di eiezione, QRS slargato e con

indicazione ad impianto di ICD. In questi studi la CRT determinava un miglioramento clinico-funzionale e dei parametri ecocardiografici. Inoltre una casistica retrospettiva di 144 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV dimostrava come nei 20 pazienti in classe NYHA II vi era un significativo miglioramento degli indici di rimodellamento ventricolare sinistro, paragonabile a quello ottenuto nei 124 pazienti in classe NYHA III-IV²³⁴.

Più recentemente sono stati condotti i trial MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy)²³⁵ e REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction)²³⁶. Nello studio MADIT-CRT erano arruolati 1820 pazienti, sia in classe NYHA I ed eziologia ischemica (15%) che in classe NYHA II ed eziologia ischemica e non (85%), in ritmo sinusale, con compromissione della funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione $\leq 30\%$) e durata del QRS ≥ 130 ms²³⁵; 1089 pazienti erano sottoposti ad impianto di CRT+ICD e 731 di ICD. Durante un follow-up medio di 2.4 anni (lo studio veniva interrotto prematuramente), l'endpoint primario (mortalità per tutte le cause + eventi avversi correlati allo scompenso cardiaco) si è verificato in 187/1089 pazienti del gruppo CRT+ICD (17.2%) e in 185/731 pazienti del gruppo ICD (25.3%); vi era pertanto una riduzione del 34% dell'endpoint primario nei pazienti che ricevevano la CRT. Il tasso di mortalità annuale in entrambi i gruppi era mediamente del 3%. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di beneficio del trattamento con CRT tra i pazienti affetti da cardiopatia ischemica o non ischemica. La superiorità della CRT è stata determinata da una riduzione del 41% degli eventi correlati allo scompenso cardiaco, un dato particolarmente evidente in un sottogruppo predefinito di pazienti con durata del QRS ≥ 150 ms. La CRT ha infine determinato un significativo rimodellamento inverso del ventricolo sinistro.

Nello studio REVERSE²³⁶ sono stati arruolati 610 pazienti con scompenso cardiaco in OMT, in classe funzionale NYHA I (precedentemente sintomatici) o II, in ritmo sinusale, frazione di eiezione $\leq 40\%$, durata del QRS ≥ 120 ms e diametro telediastolico del ventricolo sinistro ≥ 55 mm. I pazienti venivano sottoposti ad impianto di CRT con funzione pacemaker (15%) o con funzione defibrillatore (85%) in base alle singole indicazioni clinico-strumentali ed erano randomizzati a ricevere (gruppo CRT-on) o no (gruppo CRT-off) la stimolazione biventricolare. L'endpoint principale dello studio era un giudizio sulla risposta clinica che classificava i pazienti come stabili, migliorati o peggiorati a 1 anno dalla randomizza-

zione, sulla base di eventi clinici (morte, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca), della classe NYHA e di valutazione dei sintomi da parte del paziente; lo studio era disegnato per avere una potenza sufficiente per misurare anche l'endpoint secondario, costituito dalla variazione assoluta dell'indice di volume telesistolico. A distanza di 12 mesi non vi erano differenze significative dell'endpoint composito primario (peggioramento clinico, che vi era nel 16% dei pazienti nel gruppo CRT-on e nel 21% dei pazienti nel gruppo CRT-off) pur in presenza di un miglioramento strumentale ecocardiografico con riduzione dei volumi ed aumento della frazione di eiezione (endpoint secondario) nel gruppo CRT-on. In aggiunta, l'occorrenza di ricovero per insufficienza cardiaca era significativamente ritardata nei pazienti con CRT-on rispetto ai pazienti con CRT-off. Tuttavia, i dati ottenuti in 262 pazienti in un follow-up di 24 mesi²³⁷ dimostrano come ad un miglioramento strumentale si associ anche un chiaro miglioramento clinico.

Interessante notare come durata e morfologia del QRS siano associati ad outcome differenti in questi pazienti con scompenso cardiaco lievemente sintomatici. Nello studio MADIT-CRT i pazienti con blocco di branca sinistra, specie se donne, erano quelli a miglior prognosi. Inoltre in una sottoanalisi degli studi MADIT-CRT²³⁵ e REVERSE²³⁶ i pazienti con durata del QRS ≥ 150 ms erano quelli che traevano i massimi benefici dalla CRT.

Gli studi MADIT-CRT e REVERSE hanno arruolato una piccola percentuale di pazienti in classe NYHA I, rispettivamente 15% e 18%. In questi pazienti non vi erano significative riduzioni in termini di mortalità o morbilità nello studio MADIT-CRT da parte della CRT, mentre nello studio REVERSE la stessa risultava meno efficace che nei pazienti in classe NYHA II.

Sulla base dei dati attualmente disponibili, appare prudente cercare di identificare, tra i pazienti con scompenso cardiaco lievemente sintomatici, quelli che maggiormente beneficeranno della terapia con CRT. In presenza di durata del QRS tra 120 e 150 ms questi sono: quelli con dissincronia valutata ecocardiograficamente, dilatazione ventricolare sinistra, blocco di branca sinistra, cardiomiopatia non ischemica, recente sintomatologia NYHA III.

Spesso accade che nell'uso pratico una terapia tenda ad allargarsi a soggetti affini ma non identici a quelli nei quali ne è stata dimostrata l'utilità. Una recente indagine dell'ESC volta a delineare l'attuale pratica all'impianto di dispositivi per CRT in Europa²³⁸ mostra che una percentuale non trascurabile dei più di 2400 pazienti impiantati

nei 140 Centri nei 13 diversi paesi europei che hanno aderito allo studio hanno ricevuto la CRT in condizioni che possono essere definite "off-label": fibrillazione atriale (23%), QRS di durata < 120 ms (9%), classe funzionale NYHA $< \text{III}$ (22%). Questi dati si dovrebbero dimostrare utili ai fini di migliorare le strategie gestionali del singolo paziente e per confrontare la pratica nazionale con esperienze più ampie.

Pazienti con durata del QRS < 120 ms

La durata del QRS nei pazienti con scompenso cardiaco ha valenza prognostica ma talora manca di specificità nell'identificare i *responder* alla CRT. Maggiore è la durata del QRS, maggiore è la probabilità di una risposta favorevole alla CRT, verosimilmente perché la durata del QRS correla strettamente con il ritardo di attivazione della parete postero-laterale nei pazienti con blocco di branca sinistra²³⁹. Questa correlazione è persa nei pazienti con blocco di branca destra o con QRS stretto. Diversi studi ecocardiografici hanno dimostrato come fino al 40% dei pazienti con QRS stretto possa presentare dissincronia ventricolare²⁴⁰. Risultati incoraggianti sull'utilità della CRT in pazienti con QRS stretto e dissincronia valutata ecocardiograficamente provengono da tre studi monocentrici²⁴¹⁻²⁴³ e da una successiva metanalisi²⁴⁴ che ha dimostrato un miglioramento della classe funzionale, della distanza percorsa al test del cammino dei 6 min ed un incremento della frazione di eiezione nei 98 pazienti con QRS stretto e dissincronia all'ecocardiografia sottoposti a CRT. D'altra parte i recenti risultati negativi degli studi RethinQ (Resynchronization Therapy in Normal QRS)²⁴⁵ ed ESTEEM-CRT (Evaluation of CRT in Narrow QRS Patients With Mechanical Dyssynchrony From a Multicenter Study)²⁴⁶, da una parte, e dello studio PROSPECT (Predictors of Response to CRT)²⁴⁷, dall'altra, rendono improbabile una rapida espansione della CRT in pazienti con scompenso cardiaco e QRS stretto. Il trial Echo CRT è stato disegnato per chiarire se l'ecocardiografia sarà in grado di identificare i pazienti con complessi QRS stretti che beneficeranno dalla CRT²⁴⁸. In questo trial viene utilizzata, nella valutazione preimpianto, una nuova tecnica ecocardiografica di *speckle tracking* che è in grado di fornire informazioni accurate sulla deformazione miocardica e sul grado di dissincronia e di identificare l'area di più tardiva attivazione. Altri dati in argomento deriveranno dagli studi CRT-Narrow²⁴⁹ ed EARTH (Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure)²⁵⁰ tuttora in corso.

Pazienti con fibrillazione atriale permanente

Circa un terzo dei pazienti con scompenso cardiaco è affetto da fibrillazione atriale²⁵¹. Nei trial sulla CRT, tuttavia, salvo poche eccezioni, sono inclusi quasi esclusivamente pazienti in ritmo sinusale²⁵². La fibrillazione atriale con elevata risposta ventricolare media può impedire una corretta stimolazione biventricolare²⁵³. La CRT può pertanto essere efficace in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale permanente nei casi in cui si riesca ad ottenere una stimolazione biventricolare continua^{254,255}. Alcuni studi, di cui uno randomizzato²⁵⁶ ed uno osservazionale²⁵⁷, hanno valutato i benefici della CRT in pazienti con dissincronia ventricolare e fibrillazione atriale. Sebbene entrambi dimostrino i benefici della CRT in questi pazienti, il numero totale dei pazienti esaminati (meno di 100) preclude attualmente la possibilità ad un'indicazione alla CRT in pazienti con fibrillazione atriale permanente. Tuttavia uno studio randomizzato (PAVE, Post AV Nodal Ablation Evaluation) dimostra come nei pazienti con fibrillazione atriale permanente ed ablazione del nodo AV la CRT sia superiore rispetto al pacing convenzionale effettuato nella regione apicale del ventricolo destro. In particolare la CRT migliora a 6 mesi la tolleranza allo sforzo e la qualità di vita, e risulta ancora più efficace nei pazienti con frazione di eiezione <35%²⁵⁸. In aggiunta a queste osservazioni, vanno menzionati gli studi di Delnoy et al.²⁵⁹, confronto tra 96 pazienti con fibrillazione atriale permanente e 167 in ritmo sinusale con evidenza di beneficio sovrapponibile in termini di rimodellamento cardiaco e sopravvivenza, e di Gasparini et al.²⁶⁰, confronto tra 162 pazienti con fibrillazione atriale permanente e 511 in ritmo sinusale con evidenza di beneficio sovrapponibile in termini di rimodellamento cardiaco, morbilità e mortalità ma solo per i pazienti sottoposti ad ablazione del nodo AV. Una recente metanalisi che ha compreso 1146 pazienti con scompenso cardiaco ha valutato la risposta clinica ed ecocardiografica alla CRT in pazienti in ritmo sinusale (n=797) o in fibrillazione atriale (n=367)²⁶¹. In entrambi i gruppi di pazienti vi è stato un incremento significativo della classe NYHA, della frazione di eiezione e della sopravvivenza a lungo termine dopo CRT. Questi lavori nel loro insieme dimostrano come i benefici della CRT siano indipendenti dal ritmo di base, anche se rimane non del tutto risolto il dilemma tra i sostenitori della necessità di contestuale ablazione del nodo AV e i contrari a tale soluzione²⁶²⁻²⁶⁶.

Pazienti con indicazioni alla stimolazione ventricolare destra

Lo studio DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial)¹¹⁹ riporta gli effetti negativi della stimolazione apicale destra in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica. Inoltre, una sottoanalisi del MOST¹⁰⁰ mostra come una stimolazione ventricolare destra apicale possa determinare un aumento del numero di ospedalizzazioni e dell'incidenza di fibrillazione atriale in pazienti con disfunzione del nodo del seno e normali frazione di eiezione e durata del QRS. Questi studi suggeriscono come una stimolazione ventricolare destra apicale isolata (non associata a stimolazione ventricolare sinistra) possa avere effetti negativi, predisponendo allo sviluppo o alla progressione dello scompenso cardiaco. In maniera analoga, il pacing ventricolare destro associato ad un QRS slargato è stato associato a dissincronia ventricolare, sebbene nessuno studio abbia valutato l'utilizzo della CRT in questi pazienti.

Pazienti in terapia medica non ottimale

Non tutti i pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo tollerano i dosaggi raccomandati di ACE-inibitori e betabloccanti. Spesso per motivi di ipotensione o bradicardia non è possibile una titolazione del dosaggio di tali farmaci.

La CRT potrebbe essere utile in questi pazienti per permettere il raggiungimento di quei dosaggi dei farmaci che si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità. In questi casi i benefici della CRT, in termini di miglioramento della qualità e quantità della vita, potrebbero sommarsi ai benefici di farmaci altrimenti somministrabili a dosaggi probabilmente inefficaci.

Indicazioni alla resincronizzazione cardiaca con impianto di defibrillatore automatico

L'utilizzo dell'ICD, in aggiunta alla CRT deve basarsi sulle raccomandazioni alla terapia con ICD in termini di prevenzione primaria^{221,232,267} o secondaria della MCI (vedi capitoli successivi).

Prospettive future

Il futuro della CRT dovrà volgere verso due direzioni: 1) aumentare la percentuale dei *responder* nei pazienti attualmente candidati alla CRT e 2) espandere il trattamento a pazienti che potranno beneficiarsi della CRT. In quest'ottica vengono di seguito riportati un algoritmo di risposta alla CRT e un algoritmo decisionale semplificato.

Algoritmo di risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca

La performance dei criteri di inclusione attualmente adottati nella scelta dei pazienti da sottoporre a CRT non è ottimale in quanto sono attualmente sottoposti a CRT pazienti che non ne trarranno beneficio da una parte e, soprattutto, non sono inclusi alcuni pazienti che potrebbero beneficiarsi della CRT dall'altra. In casi particolari la scelta di impiantare o meno un dispositivo di resincronizzazione può essere personalizzata. In queste situazioni può risultare utile un algoritmo, recentemente pubblicato, per determinare la probabilità di risposta alla CRT del singolo paziente²⁶⁸ (Tabella 3). Di cruciale importanza appare il corretto posizionamento dell'elettrocatteter per stimolazione ventricolare sinistra. Un'accurata identificazione dell'area miocardica attivata più tardivamente con tecniche di imaging non invasivo appare particolarmente utile.

Algoritmo decisionale semplificato

È riconosciuto e dimostrato come la classificazione NYHA sia sottoposta a variazioni nel singolo paziente da una parte e rifletta una valutazione soggettiva da parte del medico dall'altra, e pertanto non sempre correlata con substrato, grado e prognosi della CRT. Sebbene i grandi trial randomizzati e controllati abbiano utilizzato la classe NYHA come criterio di inclusione (studi di morbilità e quindi di mortalità in pazienti in classe NYHA dapprima III/IV e quindi II), è auspicabile, in futuro, l'applicazione della classificazione in stadi dello scompenso cardiaco nell'indicazione all'impianto di CRT. Ciò permetterebbe, infatti, di eliminare tutte le variabilità, ed i problemi ad esse correlati, associate alla classificazione NYHA. Infatti gli ottimi risultati ottenuti dalla CRT in pazienti minimamente sintoma-

Tabella 3. Algoritmo per determinare la probabilità di risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT).

	Probabilità di risposta alla CRT	
	Alta	Bassa
Dissincronia	+	-
Catetere per stimolazione del ventricolo sinistro posizionato in regione fibrotica	-	+
Fibrosi estesa del ventricolo sinistro (>50% della superficie del ventricolo)	-	+
Mismatch tra sede con più tardiva attivazione del ventricolo sinistro e posizione catetere	-	+

tici (classe NYHA II, attualmente studiati solo pazienti in ritmo sinusale) supportano il suo ruolo nella prevenzione dell'evoluzione dello scompenso cardiaco. Dall'altra parte il carattere evolutivo dello scompenso cardiaco con associata degenerazione della funzione cardiaca sono tali per cui, nelle forme molto avanzate e refrattarie (classi NYHA IV non ambulatoriali), il tessuto fibrotico, associato eventualmente ad eventi ischemici, può sensibilmente compromettere la risposta alla CRT. La classificazione a stadi dello scompenso cardiaco, ben correlata con gradi, substrati e prognosi dello scompenso cardiaco, permette di includere all'interno dei singoli stati classi più omogenee di pazienti rispetto alla classificazione NYHA, e ciò indipendentemente dall'eziologia dello scompenso. In tale ottica si può auspicare una diffusione della CRT nei pazienti con scompenso cardiaco in stadio C sintomatici indipendentemente da ritmo (sinusale vs fibrillazione atriale), eziologia dello scompenso cardiaco e metodica di valutazione della dissincronia. Se dovessimo applicare tale modello con le

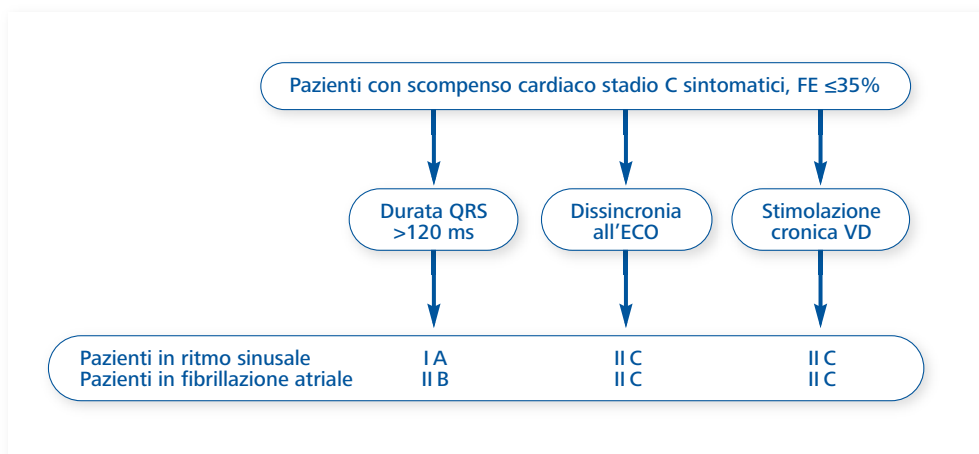


Figura 2. Algoritmo decisionale semplificato. ECO, ecocardiografia; FE, frazione di eiezione; VD, ventricolo destro.

evidenze attualmente disponibili, il risultato potrebbe essere quello illustrato nella Figura 2.

La scelta nel singolo paziente, considerando le raccomandazioni per l'impianto di un dispositivo per CRT con o senza ICD e l'algoritmo di risposta alla CRT sopra riportato, può essere così semplificata:

- Pazienti con scompenso cardiaco stadio C sintomatici, FE \leq 35%, durata QRS >120 ms:
 - in ritmo sinusale (classe I, livello di evidenza A)
 - in fibrillazione atriale (classe II, livello di evidenza B)
- Pazienti con scompenso cardiaco stadio C sintomatici, FE \leq 35%, dissincronia accertata con metodica ecocardiografica (classe II, livello di evidenza C)
- Pazienti con scompenso cardiaco stadio C sintomatici, stimolazione ventricolare destra cronica, FE \leq 35% (*upgrade*) (classe II, livello di evidenza C).

Raccomandazioni per l'impianto di dispositivi per la resincronizzazione cardiaca

Classe I

1. Pazienti in ritmo sinusale, con ridotta frazione di eiezione (\leq 35%) e dissincronia ventricolare (definita dalla durata del QRS >120 ms), sintomatici (classe NYHA III-IV ambulatoriale) nonostante una terapia medica ottimale (livello di evidenza A).
2. Pazienti in ritmo sinusale, con ridotta frazione di eiezione (\leq 35%) e dissincronia ventricolare (definita dalla durata del QRS >150 ms), sintomatici (NYHA II) nonostante OMT (livello di evidenza A).
3. Pazienti con stimolazione ventricolare destra cronica, ridotta frazione di eiezione (\leq 35%), importante desincronizzazione ventricolare, sintomatici (classe NYHA III-IV) nonostante OMT (*upgrade*) (livello di evidenza C).

Classe II

1. Pazienti in ritmo sinusale, con ridotta frazione di eiezione (\leq 35%) e dissincronia ventricolare (definita dalla durata del QRS >120 ms), lievemente sintomatici (classe NYHA II) nonostante OMT quando coesista indicazione a stimolazione ventricolare e/o ad ICD profilattico (livello di evidenza A).
2. Pazienti in fibrillazione atriale, con ridotta frazione di eiezione (\leq 35%) e dissincronia ventricolare (definita dalla durata del QRS >120 ms), sintomatici (classe NYHA III-IV ambulatoriale) nonostante OMT (livello di evidenza B).
3. Pazienti, con ridotta frazione di eiezione (\leq 35%), durata QRS \leq 120 ms, dissincronia ventricolare (accertata con metodica ecocardiografica), sintomatici (classe NYHA III-IV ambulatoriale) nonostante OMT (livello di evidenza C).

8.

INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI DEFIBRILLATORE AUTOMATICO NELLA PREVENZIONE PRIMARIA DELLA MORTE IMPROVVISA IN PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA ISCHEMICA O DILATATIVA NON ISCHEMICA

Introduzione

Nei paesi occidentali l'incidenza della morte improvvisa è 0.36-1.28/1000 per anno nella popolazione generale, fino ad 8/1000 per anno in soggetti di età 60-69 anni.

La definizione di MCI è stata nel passato ed è tuttora materia di discussione; infatti, si considera spesso la MCI sinonimo di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare, che a sua volta è considerata un fenomeno puramente aritmico insorto in pieno benessere, senza cause precipitanti se non un'extrasistole o una tachicardia ventricolare sostenuta. Ma l'arresto cardiaco può anche essere l'evento finale di quadri clinici diversi (edema polmonare, shock cardiogeno, embolia polmonare, infarto miocardico, episodio cerebrovascolare, rottura di un aneurisma aortico, ecc.).

L'eziologia della MCI sembra essere così distribuita: malattia coronarica acuta e cronica nel 75-80%, cardiomiopatia nel 10-15%, valvolare, infiammatoria ed infiltrativa nel 5-10% e cause molecolari e/o funzionali nel 5%.

Attualmente la definizione di MCI che viene generalmente accettata è "morte naturale secondaria a cause cardiache preceduta da un'improvvisa perdita di coscienza entro 1h dall'esordio della sintomatologia acuta; l'evento si può presentare anche in presenza di cardiopatia preesistente ma la tempistica e la modalità della morte sono inattese"²⁶⁹.

La prevenzione della MCI viene considerata "primaria" nei pazienti senza storia di aritmie ventricolari sostenute e/o di fibrillazione ventricolare che sono ad alto rischio di sviluppare aritmie ventricolari minacciose. Nei pazienti con cardiopatia ischemica e cardiomiopatia dilatativa in presenza o meno di scompenso cardiaco, la prevenzione primaria della MCI trova fondamento nella terapia farmacologica ottimizzata con farmaci quali i betablocanti, gli ACE-inibitori, gli antialdosteronici ed i farmaci ipolipemizzanti.

Al contrario dei farmaci, l'ICD si pone l'obiettivo di una rapida interruzione delle aritmie ventricolari e non la loro prevenzione. Sviluppato negli anni '70 da Michel Mirowski, l'ICD entrò nella pratica clinica a partire dal 1980²⁷⁰. Negli anni successivi vennero condotti e pubblicati i primi studi sulla prevenzione "secondaria" della MCI in pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco o ta-

chicardie ventricolari sostenute che affermarono la superiorità dell'ICD rispetto all'amiodarone e ad altri farmaci antiaritmici nella prevenzione secondaria della MCI²⁷¹⁻²⁷⁴.

I modelli di ICD attualmente disponibili sono in grado di riconoscere le tachiaritmie ventricolari con una sensibilità quasi del 100%, una specificità >90% e mostrano un'efficacia nell'interruzione prossima al 100%. L'ICD si presenta quindi uno strumento efficace ed indispensabile nella lotta alla MCI a fronte di un rischio operatorio molto basso, sovrapponibile a quello di un impianto di pacemaker.

Pertanto, attualmente il quesito non è se l'ICD sia in grado di ridurre l'incidenza di MCI, ma se questa riduzione sia clinicamente rilevante e sostenibile nell'ottica del costo/beneficio.

L'identificazione delle categorie di pazienti a maggior rischio di MCI appare quindi necessaria per ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia con ICD²⁷⁵.

Il defibrillatore automatico impiantabile nella prevenzione primaria

Dopo i primi studi sulla prevenzione secondaria, sono stati pubblicati tre importanti trial sulla prevenzione primaria della MCI in pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra: lo studio MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) nel 1996²⁷⁶, lo studio MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) nel 1999²⁷⁷ e lo studio MADIT II nel 2002²⁷⁸.

Gli studi MADIT e MUSTT hanno dimostrato la superiorità dell'ICD nei pazienti con cardiopatia ischemica, frazione di eiezione moderatamente depressa ($\leq 35\%$ nel MADIT, $\leq 40\%$ nel MUSTT), tachicardia ventricolare non sostenuta all'Holter e inducibilità di aritmie ventricolari sostenute al SEF. L'azione efficace dell'ICD è risultata sovrapponibile nei due studi (HR 0.46, $p=0.009$ nel MADIT e HR 0.49, $p=0.001$ nel MUSTT). Questi lavori hanno di fatto validato l'opportunità di un approccio a più fasi (all'inizio non invasiva e poi invasiva con SEF) per l'identificazione dei sottogruppi di pazienti a rischio più elevato. Le sottoanalisi del MUSTT hanno evidenziato che nei pazienti con frazione di eiezione $<30\%$ il valore additivo prognostico del SEF è scarso, statisticamente non significativo e sicuramente inferiore rispetto ai pazienti con frazione di eiezione compresa tra 30-40%. Degna di nota l'osservazione che la mortalità totale dei pazienti con frazione di eiezione $\leq 30\%$, indipendentemente dall'inducibilità al SEF, era superiore a quella dei pazienti con frazione di eiezione $>30\%$; comunque il rischio di morte

aritmica o di arresto cardiaco era simile nel gruppo di pazienti con frazione di eiezione $\leq 30\%$ e non inducibilità al SEF e nel gruppo con frazione di eiezione $>30\%$ ed inducibilità al SEF.

Una sottoanalisi del MADIT ha successivamente dimostrato che l'ICD nei pazienti con frazione di eiezione compresa tra 26-35% non presentavano un miglioramento della sopravvivenza al contrario del sottogruppo di pazienti con frazione di eiezione $<26\%$ ²⁷⁹.

In seguito a questi primi studi è stato condotto e pubblicato lo studio MADIT II che ha dimostrato che nello stato post-infartuale con frazione di eiezione $<30\%$, indipendentemente dalla presenza di aritmie ventricolari spontanee o inducibili, l'impianto di ICD in prevenzione primaria determinava una riduzione della mortalità globale del 31% (nel MADIT I la riduzione della mortalità era stata del 54%); tale effetto era particolarmente marcato nei pazienti con infarto miocardico non recente.

I pazienti arruolati in questi studi presentavano frequentemente uno scompenso cardiaco sintomatico (circa due terzi in classe NYHA II-III, nel MADIT II un 5% in classe NYHA IV), si tratta quindi di una sottopopolazione di pazienti con cardiopatia ischemica in stadio avanzato caratterizzato non solo da disfunzione ventricolare sinistra ma spesso anche da scompenso cardiaco.

Inoltre nello studio MADIT II l'ICD non sembra conferire alcun beneficio sulla mortalità nei primi 9 mesi dalla randomizzazione; una possibile spiegazione potrebbe riguardare la terapia betabloccante che è stata somministrata più frequentemente nella popolazione arruolata nel MADIT II rispetto a quella del MADIT I. Inoltre in quest'ultimo studio il sottogruppo randomizzato all'ICD assumeva più betabloccanti rispetto al gruppo di controllo.

Una successiva analisi dei dati del MUSTT ha confermato il ruolo positivo della terapia con betabloccanti sulla sopravvivenza nella popolazione dello studio, effetto benefico dimostrabile in tutti i pazienti eccetto che per il gruppo trattato con ICD²⁸⁰.

Nello studio di prevenzione primaria CABG-Patch²⁸¹, pubblicato nel 1997, vennero arruolati e randomizzati all'impianto o meno di ICD, pazienti con cardiopatia ischemica in presenza o meno di pregresso infarto con disfunzione ventricolare sinistra e presenza di potenziali tardivi all'ECG in programma di intervento di rivascularizzazione chirurgica. Lo studio venne terminato prematuramente per una neutralità dei risultati tra i due bracci. Nei limiti dello studio è da segnalare come la determinazione della frazione di eiezione fosse eseguita prima dell'intervento di bypass aortocoronarico, non considerando quindi l'eventuale miglioramento della

funzione ventricolare dopo l'intervento e la modifica del substrato per il rischio aritmico.

Nel 2004 è stato pubblicato lo studio DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial)²⁸² che ha arruolato pazienti con recente infarto miocardico (tra 6 e 40 giorni dall'infarto), riduzione della funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione $\leq 35\%$) e disfunzione autonoma cardiaca, randomizzando i pazienti all'impianto di ICD od alla terapia medica. Al termine di un follow-up medio di 30 mesi il gruppo di pazienti portatori di ICD non dimostrava alcun beneficio in termini di mortalità totale rispetto al gruppo di controllo (HR 1.08; $p=0.66$); infatti, a fronte di una riduzione della mortalità aritmica nel gruppo portatore di ICD (HR 0.49 nel gruppo ICD; $p=0.009$) si è assistito ad un aumento della mortalità per cause non aritmiche nel gruppo ICD (HR 1.75; $p=0.02$), dato contrastante con i precedenti studi sull'ICD che hanno mostrato un effetto neutro del dispositivo sulla mortalità non aritmica. Più recentemente lo studio IRIS (Immediate Risk Stratification Improves Survival)²⁸³ ha aumentato le conoscenze sul potenziale beneficio dell'impianto precoce di ICD in pazienti con infarto miocardico recente, selezionati come pazienti ad alto rischio (frazione di eiezione $\leq 40\%$ associata a FC ≤ 90 b/min oppure per presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta) e randomizzati a impianto di ICD o controllo (terapia medica) a circa 2 settimane da un ricovero per infarto miocardico acuto (con o senza sopraslivellamento del tratto ST). Durante il follow-up la mortalità è stata simile nei due gruppi di trattamento, pari al 22-23% a 3 anni, senza alcun beneficio significativo associato al trattamento con ICD. Nel gruppo trattato con ICD la riduzione della MCI è stata compensata da un incremento della mortalità non improvvisa, risultando pertanto in assenza di beneficio netto sulla mortalità totale. I risultati dello studio IRIS rafforzano quanto dimostrato, in una popolazione meno numerosa di pazienti, dallo studio DINAMIT e pertanto, nonostante il ben noto alto rischio di MCI del post-infarto e la dimostrata capacità dell'ICD nell'interrompere le tachiaritmie ventricolari maligne, emerge che affinché si manifesti un beneficio significativo connesso al trattamento con ICD è necessario che intercorra un lungo intervallo di tempo dall'evento più recente di infarto miocardico acuto.

I dati a disposizione sul ruolo dell'ICD in prevenzione primaria nella cardiomiopatia non ischemica sono stati oggetto di più controversie, rispetto alla cardiopatia ischemica.

Gli studi CAT (Cardiomyopathy Trial)²⁸⁴ ed AMIOVIRT (Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrilla-

tor)²⁸⁵ pubblicati nel 2002 e 2003, non hanno evidenziato una significativa efficacia dell'ICD in pazienti rispettivamente con frazione di eiezione $<30\%$ o $<35\%$ e tachicardie ventricolari non sostenute.

Lo studio CAT ha arruolato solo 104 dei 1348 pazienti previsti, in presenza di una diagnosi recente (<9 mesi) di cardiomiopatia dilatativa e classe NYHA II e III (frazione di eiezione media 24%) e li ha randomizzati all'impianto di ICD o alla OMT. A 2 anni dalla randomizzazione la mortalità totale è risultata $<10\%$ in entrambi i sottogruppi, ben al di sotto del 30% ad 1 anno ipotizzato sulla base dei dati della letteratura al 1991, anno in cui iniziò l'arruolamento dei pazienti. Nello studio CAT l'impianto dell'ICD non ha dimostrato alcun beneficio sulla sopravvivenza. Alcune considerazioni necessarie riguardano l'introduzione negli anni '90 di una terapia medica ottimizzata con ACE-inibitori e successivamente con betabloccanti: è infatti noto che in questi soggetti la prognosi a lungo termine può essere estremamente variabile e vi può essere un miglioramento successivo all'inizio della OMT.

Lo studio AMIOVIRT è stato interrotto per mancanza di differenze evidenti tra il gruppo trattato con ICD e quello trattato con amiodarone ed il prosieguo dell'analisi non sembrava potesse dimostrare differenze. Tra i limiti dello studio segnaliamo il valore della frazione di eiezione scelto come cut-off (35%), non si può escludere che fosse un valore non sufficientemente basso per ritagliare insieme alle tachicardie ventricolari non sostenute un sottogruppo di pazienti a maggior rischio.

Nel 2004 è stato pubblicato lo studio DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation)²⁸⁶, che ha arruolato pazienti con cardiomiopatia dilatativa, frazione di eiezione $<35\%$ e aritmie ventricolari non sostenute (tachicardie ventricolari o extrasistoli frequenti) e randomizzato ad impianto di ICD o trattamento convenzionale ottimizzato con ACE-inibitori e betabloccanti. Nei pazienti arruolati la frazione di eiezione media è risultata del 21%, con una durata di malattia media di 2.8 anni al momento dell'arruolamento. Il protocollo dello studio prevedeva l'interruzione dopo la morte di 56 pazienti; 40 eventi sono stati registrati nel gruppo trattato con farmaci e 28 nel gruppo ICD ($p=0.06$). Tuttavia, anche in questo studio solo un terzo dei decessi è stato improvviso e non si è raggiunta la significatività statistica per la riduzione della mortalità globale (34%) a fronte di una riduzione significativa della MCI del 74% ($p<0.05$) nel braccio trattato con ICD.

Lo studio COMPANION²²⁴, pubblicato nel 2004, ha arruolato pazienti con scompenso cardiaco avanzato

(classe NYHA III e IV) con eziologia sia ischemica che non e ritardo della conduzione intraventricolare sinistra: i pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi, OMT, CRT e associazione CRT+ICD. In questo studio il gruppo ICD+CRT ha dimostrato il maggior beneficio in termini sia di mortalità totale (riduzione del 36% per ICD+CRT e del 24% per la sola CRT rispetto alla OMT) che di mortalità ed ospedalizzazioni.

Il più ampio contributo di conoscenze deriva dallo studio SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)²⁸⁷ pubblicato nel 2005, che ha arruolato una popolazione di 2521 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II (70%) e III (30%), affetta in proporzioni simili da cardiopatia ischemica o cardiomiopatia dilatativa non ischemica, con frazione di eiezione <35% e li ha seguiti in un follow-up sufficientemente lungo (mediana 45.5 mesi) assegnandoli in tre bracci di trattamento: ICD, amiodarone e OMT. La durata media dei sintomi di scompenso cardiaco all'arruolamento era di 2.5 anni. L'ICD si è dimostrato in grado di ridurre significativamente la mortalità rispetto alla terapia convenzionale (del 23% a 5 anni, $p=0.007$), mentre la mortalità nel gruppo in terapia con amiodarone è risultata sovrapponibile al gruppo di pazienti in terapia ottimizzata. Inoltre si deve sottolineare che la riduzione di mortalità nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa (HR 0.73) era sovrapponibile a quella dei pazienti con cardiopatia ischemica (HR 0.79). Un altro dato sicuramente importante che emerge dallo SCD-HeFT è che l'efficacia maggiore dell'ICD sembra esserci per i pazienti in classe NYHA II rispetto alla classe NYHA III in cui l'ICD sembra avere un effetto neutro; questo dato sembra in controtendenza con i dati dello studio MADIT II dove il beneficio dell'ICD era simile nelle diverse classi NYHA e con i dati dello studio DEFINITE dove i pazienti in classe NYHA III ne sembravano beneficiare maggiormente. Inoltre l'amiodarone, che sembra non avere benefici in classe NYHA II, sembra ridurre la sopravvivenza nei pazienti in classe NYHA III rispetto ai pazienti in terapia medica.

Nel complesso il numero di pazienti con cardiomiopatia non ischemica arruolati in trial clinici randomizzati è inferiore al numero di pazienti con cardiopatia ischemica arruolati in studi clinici controllati e pertanto assume particolare interesse quanto evidenziato dalle metanalisi. Sia la metanalisi di Desai et al.²⁸⁸ sia la recente metanalisi di Theuns et al.²⁸⁹ evidenziano un beneficio del trattamento con ICD nella cardiomiopatia non ischemica, per la prevenzione primaria della MCI, con riduzione del rischio di mortalità totale, senza associata CRT, pari al 26% in entrambe le metanalisi. Pertanto

l'ICD nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica e scompenso cardiaco sintomatico sembra portare un beneficio sulla sopravvivenza comparabile a quello dei pazienti con eziologia ischemica.

In sintesi numerosi studi pubblicati nell'ultimo decennio hanno dimostrato un ruolo importante per l'ICD nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra con i benefici maggiori in quei sottogruppi di pazienti che presentavano dei marker di rischio aritmico (ad es. aritmie ventricolari spontanee ed inducibili) al di là del solo dato della frazione di eiezione.

Complessivamente, considerando sia la cardiopatia ischemica che la cardiomiopatia non ischemica, il beneficio associato all'impianto di ICD in prevenzione primaria con dispositivi non in grado di erogare CRT è analizzato con la tecnica della metanalisi da due studi pubblicati rispettivamente da Ezekowitz et al.²⁹⁰ e molto recentemente da Theuns et al.²⁸⁹. Ambedue le metanalisi evidenziano, quando l'ICD è stato utilizzato in trial clinici randomizzati per la prevenzione primaria della MCI, una riduzione del rischio di mortalità totale del 19% e 27%, rispettivamente.

È importante sottolineare che lo studio MADIT-CRT²³⁵ ha recentemente valutato l'impatto sull'outcome dell'ICD versus la CRT in pazienti con scompenso cardiaco di grado lieve e disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione <30%), QRS ≥ 130 ms e con classe NYHA II e cardiopatia ischemica o non ischemica oppure classe NYHA I e cardiopatia ischemica. Ad un follow-up medio di 2.4 anni non si sono osservati vantaggi della CRT rispetto all'ICD riguardo alla mortalità, mentre la CRT si è associata a una riduzione significativa degli eventi di scompenso cardiaco.

In conclusione il limite principale di quanto noto sulle potenzialità dell'ICD in prevenzione primaria è di ordine epidemiologico; infatti i pazienti con cardiopatia post-infartuale contribuiscono per una quota pari al 10-15% della totalità di vittime di morte improvvisa e il sottogruppo di pazienti con cardiopatia post-infartuale e frazione di eiezione <36% con tachicardie ventricolari cliniche non sostenute e sostenute inducibili contribuiscono per una quota <5% di tutti i decessi con storia di infarto miocardico acuto. Ciò sottolinea l'importanza di un approccio "globale" al problema della MCI che comprenda sia l'ICD, in popolazioni selezionate ad alto rischio, sia provvedimenti di ordine farmacologico, ad ampio spettro, in popolazioni che sono a minore rischio individuale, ma che nel complesso sono affette da un elevato numero totale di morti improvvisi²⁹¹.

Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore automatico nella prevenzione primaria della morte improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia ischemica post-infartuale

Classe I

1. Impianto di ICD in pazienti con cardiomiopatia ischemica post-infartuale, con frazione di eiezione $\leq 30\%$, dopo almeno 40 giorni da un infarto miocardico recente e/o 3 mesi da una procedura di rivascularizzazione coronarica, in classe NYHA II-III e OMT (livello di evidenza A).
2. Impianto di ICD in pazienti post-infartuati/cardiomiopatia ischemica con frazione di eiezione $\leq 30\%$, dopo almeno 40 giorni da un infarto miocardico recente e/o 3 mesi da una procedura di rivascularizzazione coronarica, in classe NYHA I e OMT (livello di evidenza B).
3. Impianto di ICD in pazienti post-infartuati con frazione di eiezione $\leq 40\%$ e tachicardie ventricolari non sostenute e con tachicardie ventricolari sostenute inducibili al SEF (livello di evidenza B).

Classe II

1. Impianto di ICD in pazienti con cardiomiopatia ische-

mica post-infartuale, frazione di eiezione tra 31% e 35%, dopo almeno 40 giorni da un infarto miocardico recente e/o 3 mesi da una procedura di rivascularizzazione coronarica, in classe NYHA II-III e OMT (livello di evidenza B).

Raccomandazioni all'impianto di defibrillatore automatico nella prevenzione primaria della morte improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica

Classe I

1. Impianto di ICD in pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica, frazione di eiezione $\leq 30\%$, classe NYHA II-III, con disfunzione ventricolare sinistra persistente a oltre 6-9 mesi dall'esordio clinico, in OMT (livello di evidenza B).

Classe II

1. Impianto di ICD in pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica, frazione di eiezione 31-35%, classe NYHA II-III, con disfunzione ventricolare sinistra persistente a oltre 6-9 mesi dall'esordio clinico, in OMT (livello di evidenza B).

Note alle Raccomandazioni

Il Comitato per le Linee Guida ritiene opportuno segnalare alcune avvertenze per l'interpretazione delle suddette indicazioni.

Nei pazienti con cardiomiopatia ischemica/post-infarto la scelta del timing per l'impianto del dispositivo ICD deve tenere conto di una valutazione sulla possibilità di recupero della funzione sistolica dopo l'evento ischemico (almeno 40 giorni dall'evento acuto, almeno 3 mesi da una procedura di rivascularizzazione) e dopo l'ottimizzazione della terapia medica; nei casi in cui la valutazione clinico-strumentale non identifichi capacità di recupero sarebbe opportuno procedere ad un impianto precoce del dispositivo. Sarebbe opportuno valutare sistematicamente i pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico a 3 mesi dall'intervento per una nuova stratificazione del rischio.

Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica è necessario escludere le cause acute intercorrenti (cause tossiche, tachicardiomiopatia, miocardite) e l'indicazione all'impianto deve essere posta in presenza di disfunzione ventricolare persistente dopo un adeguato periodo di tempo (6-9 mesi dall'esordio clinico) e dopo ottimizzazione della terapia medica.

Nei pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA IV è opportuno sottolineare che, in presenza di indicazione a terapia con dispositivo per CRT, si può prendere in considerazione l'indicazione di un dispositivo che abbia anche funzione ICD; nel sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco refrattario, in classe NYHA IV, in terapia supportiva con amine non si dovrebbe prendere in considerazione l'impianto di ICD a meno di forti evidenze a supporto di miglioramento della classe NYHA.

L'impianto di ICD è ragionevole dopo la valutazione delle comorbilità del paziente, in modo tale da far prevedere ragionevole un'attesa di vita >1 anno e con buon stato funzionale (in particolare occorre valutare la presenza di insufficienza renale, diabete grave, vasculopatia severa, insufficienza respiratoria, deficit cognitivi).

In presenza di malattia psichiatrica, l'opportunità dell'impianto di ICD deve essere considerata unitamente allo specialista di settore.

9. INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI DEFIBRILLATORE AUTOMATICO NELLA PREVENZIONE SECONDARIA DELLA MORTE IMPROVVISA

La prevenzione secondaria riguarda i soggetti che hanno avuto un episodio di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare o un episodio di tachicardia ventricolare sostenuta o sintomi gravi verosimilmente legati ad una tachiaritmia ventricolare ancorché non documentata.

Accanto alla tradizionale categoria dei sopravvissuti ad arresto cardiaco, vengono quindi considerati quali potenziali candidati all'impianto di un ICD in prevenzione secondaria anche i pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta documentata o con sintomi gravi (sincope) verosimilmente legati a tachiaritmia ventricolare o in presenza di cardiopatia strutturale.

Nei soggetti resuscitati da arresto cardiaco o con tachiaritmie ventricolari sintomatiche e/o con cardiopatia strutturale, l'impianto di un ICD riduce la mortalità totale ed improvvisa del 20-31% e del 33-59% rispettivamente²⁷¹⁻²⁷⁴. In questa tipologia di pazienti, dopo un'attenta e completa valutazione volta anche ad individuare e rimuovere eventuali fattori contingenti alla base dell'aritmia di presentazione, l'impianto di un ICD è unanimemente raccomandato (classe I, livello di evidenza A). La presenza di cause contingenti e reversibili non è condizione sufficiente per non considerare l'impianto di un ICD: il Comitato ritiene di dover richiamare l'attenzione anche sull'efficacia della rimozione di queste cause contingenti e sulla loro potenziale ripresentazione pur in trattamento ottimale. Pertanto, si ritiene che vadano esclusi dall'impianto di un ICD soltanto i pazienti in cui l'aritmia di presentazione è dovuta a cause contingenti reversibili e/o efficacemente correggibili, mentre in presenza di cause contingenti e reversibili ma non efficacemente eliminabili o potenzialmente recidivanti, l'opportunità dell'impianto di un ICD va pure considerata (classe II).

Nei soggetti con tachicardia ventricolare sostenuta pur apparentemente stabile, ma in presenza di cardiopatia strutturale, l'impianto di un ICD è raccomandato (classe I, livello di evidenza B) in considerazione dell'abituale scarsa efficacia delle alternative terapeutiche (farmaci, ablazione)^{287,292-298} e della prognosi "pesante" che grava su questi pazienti^{299,300}. In presenza invece di una tachicardia ventricolare sostenuta in soggetti senza cardiopatia strutturale, l'impianto di un ICD va conside-

rato se l'aritmia, nel singolo caso, non è, per qualsiasi motivo, trattabile con altri mezzi (classe II, livello di evidenza C).

La sincope^{59,60,301} rappresenta uno dei possibili corrispettivi clinici delle tachiaritmie ventricolari e pertanto l'impianto di un ICD nei soggetti con sincope può rappresentare un'appropriata opzione terapeutica al completamento di un iter diagnostico complesso e spesso invasivo, completo (cardiologico e non cardiologico) e condotto secondo le regole della buona pratica clinica. La forza della raccomandazione è ovviamente proporzionale alla probabilità che la sincope sia secondaria ad un evento aritmico ventricolare, dopo che un iter diagnostico completo ed esaustivo non ha consentito di inquadrare con certezza l'episodio sincopale. Pertanto l'impianto di un ICD è fortemente raccomandato nei soggetti con sincope di origine non determinata dopo un iter diagnostico completo e condotto secondo le regole della buona pratica clinica nei soggetti con inducibilità al SEF di una fibrillazione ventricolare o di una tachicardia ventricolare ad alto impatto emodinamico (classe I, livello di evidenza B) o con cardiopatia strutturale ed inducibilità di tachicardia ventricolare sostenuta al SEF (classe I, livello di evidenza C). Nei soggetti invece con cardiopatia strutturale e frazione di eiezione depressa (<35%), l'impianto di un ICD va considerato, ma la raccomandazione è meno forte (classe II, livello di evidenza C). Nei soggetti con sincope di natura non determinata dopo un iter diagnostico completo e condotto secondo le regole della buona pratica clinica e con cardiopatia strutturale e frazione di eiezione solo moderatamente depressa, la genesi aritmica della sincope va documentata con l'impianto di un *loop recorder* sottocute.

Protocollo di stimolazione ventricolare programmata per la valutazione dell'inducibilità di aritmie ventricolari

Sede

- 2 siti del ventricolo destro (tali da "generare" una morfologia del QRS il più possibile differente).

Ciclo base

- 2 cicli base (600 e 500).

Extrastimoli

- S1-S2 sino alla refrattarietà di S2.
- S1S2S3 (S2 >20-30 ms della refrattarietà S3 fino alla refrattarietà).
- S1S2S3S4 (S2 e S3 >20-30 ms della refrattarietà, S4 fino alla refrattarietà).

Valutazione della risposta

L'induzione di una tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa è da considerare sempre una risposta specifica, comunque ottenuta.

L'induzione di una tachicardia ventricolare parossistica o di una fibrillazione ventricolare va considerata "specificata" se ottenuta con S1S2 o S1S2S3, ma potrebbe essere una risposta aspecifica se ottenuta con S1S2S3S4.

Raccomandazioni all'impianto di defibrillatore automatico nella prevenzione secondaria della morte improvvisa
Classe I

1. Arresto cardiaco resuscitato dovuto a fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare, non dovuto a cause contingenti, o reversibili, ma potenzialmente recidivanti (livello di evidenza A).
2. Tachicardia ventricolare sostenuta in presenza di cardiopatia strutturale (livello di evidenza B).
3. Sincope di origine non determinata in soggetto con inducibilità al SEF di tachicardia ventricolare ad alto impatto emodinamico o di fibrillazione ventricolare (livello di evidenza B).
4. Sincope ricorrente di origine non determinata in soggetto con cardiopatia strutturale ed inducibilità di tachicardia ventricolare sostenuta al SEF (livello di evidenza C).

Classe II

1. Arresto cardiaco resuscitato dovuto a fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare, dovuto a cause contingenti e/o reversibili ma non efficacemente eliminabili o potenzialmente recidivanti (livello di evidenza C).
2. Tachicardia ventricolare sostenuta in assenza di cardiopatia strutturale, se non trattabile con altri mezzi (livello di evidenza C).
3. Sincope di origine non determinata in soggetto con cardiopatia strutturale e frazione di eiezione depressa (<35%) (livello di evidenza C).

10.
INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI DEFIBRILLATORE AUTOMATICO NELLA CARDIOMIOPATIA/DISPLASIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO E NELLA SINDROME DI BRUGADA
Introduzione

Le malattie aritmogene a trasmissione genetica costituiscono un gruppo di cardiopatie il cui comune denominatore è il carattere eredo-familiare e l'instabilità elettrica ventricolare che possono portare a morte improvvisa specialmente in età giovanile. Si distinguono malattie ereditarie aritmogene "strutturali" e "primariamente elettriche". Il primo gruppo include le cardiopatie ipertrofica, dilatativa ed aritmogena del ventricolo destro, mentre il secondo comprende una serie di malattie primariamente elettriche (dette anche "canalopatie"), risultanti da una disfunzione geneticamente determinata di canali ionici della membrana cellulare (quali i canali del sodio o del potassio) o di proteine coinvolte dell'omeostasi del calcio intracellulare (quali il recettore rianodinico), e responsabili di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare in assenza di alterazioni cardiache strutturali clinicamente dimostrabili. L'ICD si propone come una logica strategia terapeutica nei pazienti affetti da queste cardiopatie, la cui storia naturale è principalmente contraddistinta dal rischio di aritmie cardiache pericolose per la vita e, solo secondariamente (e limitatamente alle forme con alterazioni strutturali), dalla disfunzione contrattile responsabile di progressiva insufficienza cardiaca. A differenza della cardiopatia ischemica, per la quale vi è prova clinica definitiva che l'ICD costituisce la terapia più efficace per la prevenzione, sia primaria sia secondaria, della morte improvvisa, esistono pochi dati in letteratura sull'efficacia e sicurezza della terapia con ICD nei pazienti con cardiopatie aritmogene eredo-familiari. Questo, in considerazione specialmente della relativa bassa prevalenza di queste malattie nella popolazione generale e per la rarità di complicanze aritmiche potenzialmente letali.

Cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro

La cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro (ARVC/D) è una malattia del muscolo cardiaco geneticamente determinata, la cui storia naturale è condizionata dall'instabilità elettrica ventricolare che può precipitare arresto cardiaco aritmico, specialmente nel giovane e nell'atleta. L'ICD rappresenta il più efficace

approccio terapeutico per la prevenzione della morte improvvisa aritmica nei pazienti con ARVC/D.

I risultati degli studi multicentrici internazionali DARVIN (Defibrillator in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy International Study) hanno permesso di stabilire efficacia e sicurezza della terapia con ICD in prevenzione sia secondaria che primaria in una vasta popolazione di pazienti affetti da ARVC/D³⁰². Lo studio DARVIN I è uno studio osservazionale su una popolazione di 132 pazienti con età media di 40 anni, arruolati in 22 centri medici del Nord Italia ed in 1 del Nord America. Nella maggior parte dei pazienti (78%) l'indicazione all'impianto dell'ICD era data da una storia di arresto cardiaco o tachicardia ventricolare sostenuta (prevenzione secondaria). Durante un periodo di follow-up medio di 3.3 anni, circa metà dei pazienti impiantati ha ricevuto almeno un intervento appropriato dell'ICD, nonostante la terapia antiaritmica concomitante. Inoltre, il 24% della popolazione totale ha presentato almeno un episodio di fibrillazione/flutter ventricolare che avrebbe portato a morte il paziente in assenza dell'intervento dell'ICD. La stimolazione ventricolare programmata dimostrava importanti limitazioni nell'identificazione dei pazienti a rischio (valore predittivo positivo 49% e valore predittivo negativo 54%). Giovane età, storia di arresto cardiaco o di tachicardia ventricolare con compromissione emodinamica, coinvolgimento del ventricolo sinistro, e storia di sincope di natura indeterminata risultavano fattori predittivi indipendenti di fibrillazione/flutter ventricolare all'analisi multivariata. Al contrario, la terapia con ICD non migliorava la sopravvivenza nel sottogruppo di pazienti che presentavano tachicardia ventricolare emodinamicamente stabile. Questa differenza prognostica si spiega con i diversi meccanismi implicati nella genesi della tachicardia ventricolare emodinamicamente stabile ed instabile nel paziente con ARVC/D. La fibrillazione ventricolare è una complicanza tipica dello stadio iniziale della malattia, contraddistinto, dal punto di vista patobiologico, da una fase attiva (*hot phase*) di morte miocitaria, per necrosi o apoptosi, e instabilità elettrica ventricolare responsabile di morte improvvisa nei pazienti più giovani. La tachicardia ventricolare monomorfa, invece, è dovuta ad un meccanismo di macrorientro in relazione ad una cicatrice miocardica che rappresenta il risultato del processo di guarigione e stabilizzazione della lesione miocardica precedente: si verifica in una fase più avanzata della malattia, e tende scarsamente a degenerare in fibrillazione ventricolare³⁰³⁻³⁰⁵. Questa ipotesi viene rinforzata dall'osservazione che nello studio DARVIN la giovane età era il fattore di rischio indipendente più potente per fibrillazione/flutter ventri-

colare. Lo studio DARVIN I conferma, inoltre, che i pazienti con forme di ARVC/D gravi e diffuse, con coinvolgimento di entrambi i ventricoli, hanno una prognosi peggiore.

Lo studio DARVIN II ha esteso la valutazione dell'efficacia/tollerabilità dell'ICD alla più ampia popolazione di pazienti con ARVC/D, senza precedenti di arresto cardiaco aritmico e tachicardia ventricolare sostenuta, che comprende il crescente gruppo di pazienti, spesso asintomatici, identificati grazie allo *screening* clinico familiare e/o sulla base della semplice genotipizzazione (portatori sani). In questo sottogruppo di pazienti l'impianto di un ICD profilattico, di cui non è dimostrata l'utilità, comporta problemi di spesa sanitaria e scadimento della qualità di vita (specialmente per gli interventi inappropriati e le complicanze del dispositivo), con ripercussioni psicologiche spesso gravi. Lo studio, sempre internazionale e multicentrico, includeva una popolazione di 106 pazienti con ARVC/D, con età media di 36 anni, arruolati in 4 centri medici italiani, 3 nordamericani e 2 europei, ed un follow-up di circa 5 anni. L'indicazione all'impianto comprendeva uno o più fattori di rischio (prevenzione primaria), quali storia di sincope inspiegata, documentazione di tachicardia ventricolare non sostenuta all'Holter o alla prova da sforzo, storia familiare di morte improvvisa e induzione in laboratorio di tachicardia/fibrillazione ventricolare mediante stimolazione ventricolare programmata. I risultati dello studio indicano che l'impianto di ICD è necessario nei pazienti con storia di sincope che presentano una prognosi maligna paragonabile a quella dei pazienti con storia di arresto cardiaco aritmico. Invece, la terapia con ICD non è giustificata nei pazienti asintomatici dato il loro buon decorso clinico (esente da eventi aritmici pericolosi per la vita e, quindi, da interventi appropriati dell'ICD), indipendentemente dalla storia familiare (positiva o negativa per morte improvvisa) e dal risultato del test di stimolazione ventricolare per l'induzione di aritmie. La documentazione di tachicardia ventricolare non sostenuta all'Holter/prova da sforzo comporta un aumento del rischio di interventi appropriati dell'ICD per tachicardia ventricolare, ma non per fibrillazione/flutter ventricolare potenzialmente mortali.

Nei giovani pazienti con ARVC/D, vi è un'incidenza non trascurabile di interventi inappropriati (cioè indesiderati) e complicanze dell'ICD. Durante il follow-up, 21 pazienti DARVIN I (16%) e 20 pazienti DARVIN II (16%) ebbero interventi inappropriati dell'ICD; inoltre, 19 pazienti DARVIN I (14%) e 18 pazienti DARVIN II (16%) presentarono complicanze legate all'ICD.

Un'incidenza più elevata di complicanze è stata osservata nello studio di follow-up a lungo termine di Wichter et al.³⁰⁶, nel quale solo il 56% dei pazienti con ARVC/D portatori di ICD è rimasto esente da complicanze del dispositivo/elettrocattetero durante un periodo medio di osservazione di 7 anni. Questi dati stanno a sfavore dell'impiego indiscriminato della terapia con ICD nei pazienti con ARVC/D e indicano l'importanza di un'accurata stratificazione del rischio e di un'appropriata selezione dei pazienti candidati all'impianto.

I risultati degli studi DARVIN I e II ci permettono di costruire la piramide del rischio aritmico, basata sulla variabile incidenza di interventi ICD salvavita nei diversi sottogruppi di pazienti con ARVC/D (Figura 3).

Sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada è una sindrome aritmica caratterizzata da un quadro elettrocardiografico di sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3) associata ad un'alta incidenza di morte improvvisa per fibrillazione ventricolare³⁰⁷⁻³⁰⁹. L'aspetto elettrocardiografico distintivo consiste in un sopraslivellamento del punto J e del tratto ST con aspetto *coved type* ("a tenda") nelle derivazioni precordiali destre in assenza di alterazioni elettrolitiche o evidenti patologie strutturali del cuore. La sindrome è di natura genetica, ed è legata a mutazioni del gene *SCN5A* che codifica per il canale del sodio. Il risultato è un alterato equilibrio elettrico del miocardio ventricolare che predispone alla

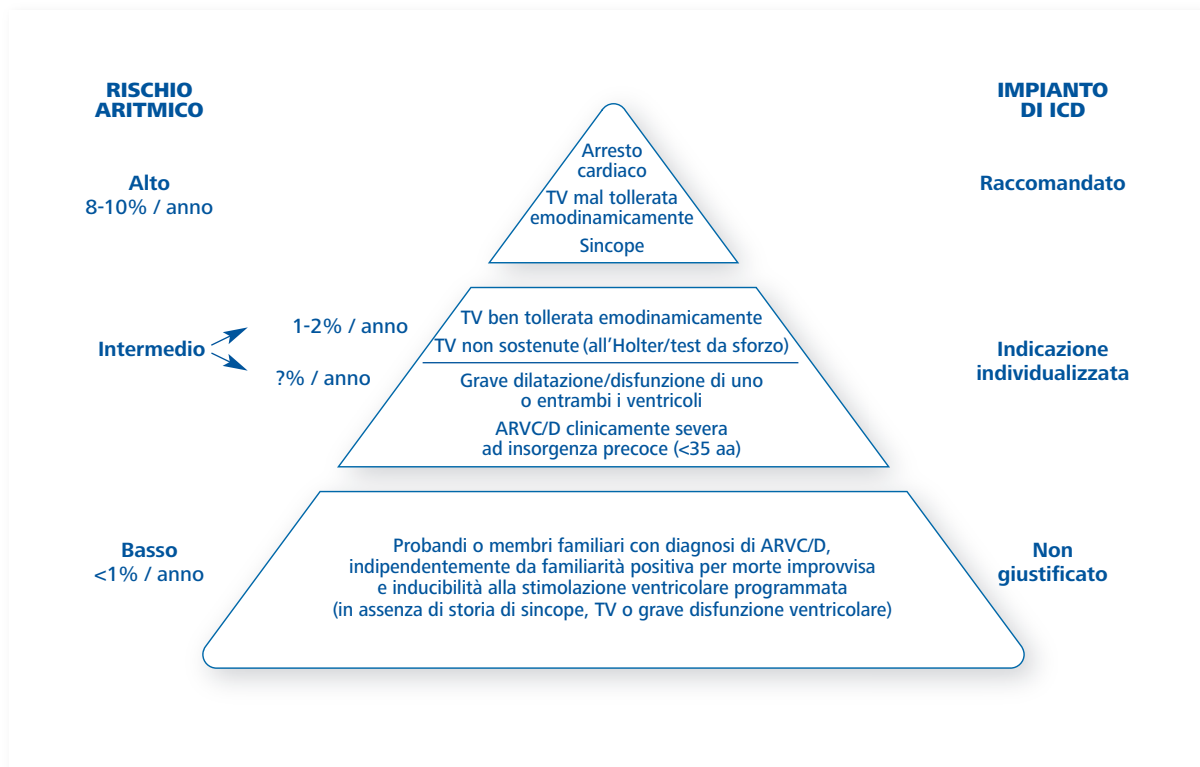


Figura 3. Piramide del rischio aritmico ed indicazioni all'impianto di defibrillatore automatico (ICD) in accordo all'incidenza di shock salvavita durante il follow-up di pazienti con cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro (ARVC/D) portatori di ICD. L'impianto di ICD è indicato nei pazienti sopravvissuti ad un episodio di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare, con precedenti di tachicardia ventricolare (TV) sostenuta associata a compromissione emodinamica, o con storia di sincope indeterminata, dato l'elevato rischio di recidive e di morte durante il follow-up (8-10% per anno). Nei pazienti con TV sostenuta ben tollerata emodinamicamente o con TV non sostenuta asintomatica è possibile un approccio terapeutico alternativo con farmaci antiaritmici e/o ablazione transcattetero (rischio 1-2% per anno). L'impianto profilattico dell'ICD potrebbe essere prudentemente indicato nei giovani pazienti con precoce e grave dilatazione/disfunzione ventricolare destra e nelle forme avanzate di malattia con coinvolgimento bi-ventricolare (rischio indeterminato). Nei pazienti asintomatici senza dimostrazione di aritmie complesse, l'impianto di un ICD non è indicato, data la prognosi favorevole (rischio <1% per anno), indipendentemente dalla storia familiare e dal risultato dello studio elettrofisiologico con stimolazione ventricolare programmata.

morte improvvisa aritmica. La prognosi del paziente con sindrome di Brugada è condizionata dal rischio di morte improvvisa che è stato stimato fino al 10% per anno. Nessun farmaco antiaritmico esplica un sicuro effetto di protezione dalle aritmie pericolose per la vita e la sola attuale opzione terapeutica sicura è l'ICD. L'identificazione dei pazienti più a rischio è una condizione necessaria per la razionalizzazione della terapia con ICD, che non può essere indiscriminata dati i costi e le implicazioni psicosociali. Tuttavia, la stratificazione del rischio è tuttora limitata e non sono stati identificati marker clinici affidabili nel predire quali pazienti svilupperanno aritmie potenzialmente mortali. I pazienti sintomatici per arresto cardiaco o sincope hanno un rischio elevato di morte improvvisa che giustifica l'impianto profilattico dell'ICD. D'altro canto, i pazienti asintomatici con alterazioni elettrocardiografiche non evidenti in condizioni basali ma solo dopo test con farmaci bloccanti i canali del sodio (ad es. familiari asintomatici) sembrano avere un decorso clinico più benigno. Secondo le attuali linee guida del Second Consensus Document sulla sindrome di Brugada³¹⁰, pazienti sintomatici con ECG *coved type*, sia spontaneo sia indotto da blocco farmacologico del canale del sodio sopravvissuti ad arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare, dovrebbero essere sottoposti ad impianto di ICD senza necessità di eseguire un SEF. Analogamente, vi è indicazione all'impianto di ICD nei pazienti sintomatici per sincope o respiro agonico notturno dopo esclusione di possibili altre cause, indipendentemente dal risultato della stimolazione ventricolare programmata. Controversa è l'indicazione al SEF con stimolazione ventricolare programmata dei pazienti asintomatici. Se inducibile per fibrillazione o flutter ventricolare, il paziente dovrebbe essere trattato con ICD profilattico. L'indicazione allo studio è però accettata per i pazienti asintomatici con ECG *coved type*, sia spontaneo sia indotto da farmaci bloccanti i canali del sodio, in presenza di familiarità per morte improvvisa da provata o sospetta sindrome di Brugada. D'altra parte, l'esecuzione dello studio appare sempre meno giustificato nel paziente asintomatico e con familiarità negativa. Come recentemente confermato dal registro internazionale FINGER sulla sindrome di Brugada³¹¹, che comprendeva 1029 soggetti consecutivi di età media 45 anni, nel sottogruppo dei pazienti asintomatici il rischio è così basso (incidenza di eventi cardiaci nel follow-up pari a 0.5% per anno) da non richiedere ulteriori accertamenti né alcuna terapia, ma un attento e regolare follow-up.

Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore automatico nei pazienti con cardiomiopatia/dislipasia aritmogena del ventricolo destro

Classe I

1. Arresto cardiaco resuscitato da fibrillazione o tachicardia ventricolare (livello di evidenza B).
2. Tachicardia ventricolare con compromissione emodinamica (sincope e/o shock) (livello di evidenza B).
3. Sincope di natura indeterminata dopo esclusione di natura extracardiaca e/o neuro-mediata (livello di evidenza B).

Classe II

1. Tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta ed emodinamicamente ben tollerata (livello di evidenza B).
2. Severa dilatazione/disfunzione ventricolare destra in assenza di tachiaritmie ventricolari cliniche (livello di evidenza B).
3. Coinvolgimento ventricolare sinistro (cardiomiopatia biventricolare) in assenza di tachiaritmie ventricolari cliniche (livello di evidenza B).

Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore automatico nei pazienti con sindrome di Brugada

Classe I

1. Arresto cardiaco resuscitato da fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare (livello di evidenza B).
2. Tachicardia ventricolare polimorfa rapida con compromissione emodinamica (pre-sincope, sincope, respiro agonico notturno) (livello di evidenza B).
3. Sincope di natura indeterminata dopo esclusione di natura extracardiaca e/o neuro-mediata (livello di evidenza B).

Classe II

1. Paziente asintomatico, con o senza storia familiare di morte improvvisa, con inducibilità di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare polimorfa sintomatica alla stimolazione ventricolare programmata (livello di evidenza B).

11. INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI DEFIBRILLATORE AUTOMATICO NELLA SINDROME DEL QT LUNGO E DEL QT CORTO

Sindrome del QT lungo

La sindrome del QT lungo (LQTS) è causata da mutazioni genetiche a carico di canali ionici implicati nella genesi del potenziale d'azione, che esitano in un prolungamento della fase di ripolarizzazione dei cardiomiociti³¹². Sebbene un numero sempre crescente di geni siano coinvolti nell'eziopatologia della LQTS³¹³⁻³¹⁵, le tre forme più frequenti sono:

- LQT1: gene *KCNQ1* (corrente di potassio I_{Ks})
- LQT2: gene *KCNH2* (corrente di potassio I_{Kr})
- LQT3: gene *SCN5A* (corrente di sodio I_{Na}).

La LQTS si esprime clinicamente con prolungamento dell'intervallo QT all'ECG e tachicardia ventricolare a tipo torsione di punta, che determina sovente episodi sincopali, ma può anche esitare in morte improvvisa in età infantile o giovanile.

Il primo *screening* diagnostico si basa sul riscontro elettrocardiografico di un intervallo QT corretto per la FC (QTc) allungato, considerando come limiti normali una durata <450 ms nei soggetti di sesso maschile e <460 ms nei soggetti di sesso femminile.

A tutt'oggi sono stati descritti 6 tipi elettrocardiografici di LQTS (Figure 4 e 5):

- a. onda T allungata, monofasica
- b. onda T ampia, con una sorta di incisura all'apice
- c. onda T ampia, con una piccola deflessione positiva nella branca discendente
- d. onda T ampia, con una porzione terminale non ben definita (complesso T-U)
- e. onda T di forma sinusoidale
- f. onda T di durata normale, con allungamento dell'intervallo ST.

Tuttavia, la stratificazione prognostica dei soggetti che presentano un allungamento del QT all'ECG di superficie prevede l'analisi di diversi parametri clinico-strumentali, cosicché la stratificazione prognostica si basa sull'attribuzione di uno score che può essere derivato dalla Tabella 4. In questa Tabella, uno score ≤ 1 identifica un soggetto a bassa probabilità di LQTS, uno score da 2 a 3 un soggetto a probabilità intermedia di LQTS ed uno score ≥ 4 un soggetto ad alta probabilità di LQTS.

I test genetici hanno alta specificità ma modesta sensibilità e per tale motivo hanno un ruolo complementare nel percorso diagnostico. Nelle tre più comuni

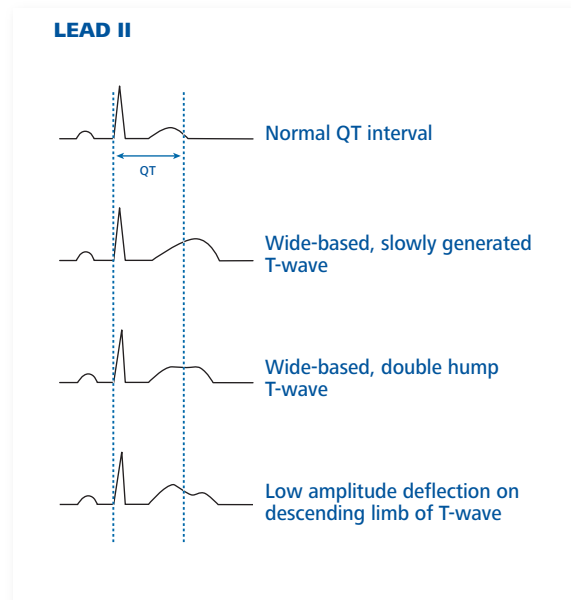


Figura 4. Tipi elettrocardiografici 1, 2 e 3 di sindrome del QT lungo.

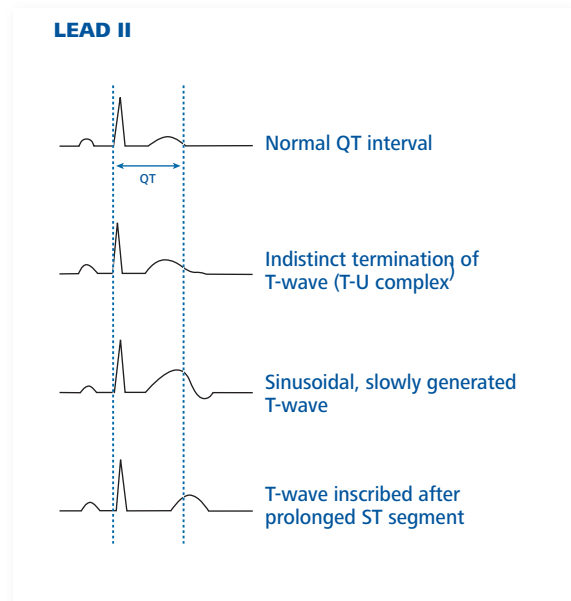


Figura 5. Tipi elettrocardiografici 4, 5 e 6 di sindrome del QT lungo.

Tabella 4. Stratificazione prognostica nei pazienti con sindrome del QT lungo (LQTS).

Caratteristiche clinico-strumentali	Score
QTc (ms)	
≥480	3
450-470	2
450 nei maschi	1
Tachicardia ventricolare tipo torsione di punta	2
T-wave alternans positive	1
Onda T con incisure in 3 derivazioni	1
Bradicardia relativa per l'età	0.5
Storia clinica	
Sincope da stress	2
Sincope senza stress	1
Sordità congenita	0.5
Storia familiare	
Familiari con LQTS accertata	1
Morte improvvisa in età <30 anni in familiari prossimi	0.5

forme di LQTS (LQTS1, 2 e 3) gli eventi aritmici maggiori avvengono in risposta a diversi tipi di *trigger*:

- LQTS1 l'evento aritmico insorge in genere dopo sforzo
- LQTS2 avviene dopo stress emotivo, anche a riposo
- LQTS3 avviene durante il sonno o a riposo.

Per queste diverse modalità di insorgenza le forme 1 e 2 (e in special modo la 1) si giovano in prima istanza della terapia con betabloccanti³¹⁶, mentre la stimolazione ventricolare con pacemaker sembrerebbe ridurre il rischio di morte improvvisa solo in una categoria molto selezionata di pazienti³¹⁷.

È ormai accertato che l'associazione betabloccante + ICD è la più efficace nel determinare la riduzione del rischio di morte improvvisa nei soggetti con LQTS³¹⁸. In base ai dati disponibili in letteratura, la gestione dei pazienti con LQTS può essere schematizzata come in Tabella 5.

Sindrome del QT corto

La sindrome del QT corto (SQTS) è una patologia geneticamente determinata di recente descrizione, caratterizzata da intervallo QTc corto, fibrillazione atriale parossistica e tachicardie ventricolari mortali. Questa sindrome a trasmissione autosomica dominante può interessare neonati, bambini e giovani adulti ed è caratterizzata da una rimarcabile storia familiare di morte improvvisa giovanile³¹⁹.

A tutt'oggi sono state individuate 5 mutazioni responsabili della SQTS (Tabella 6), di cui le prime tre sono

Tabella 5. Schema per la gestione dei pazienti con sindrome del QT lungo (LQTS).

Setting clinico	Raccomandazione
Arresto cardiaco resuscitato secondario a TV/FV	ICD + betabloccante
Sincope nonostante terapia betabloccante e denervazione simpatica	Associare ICD
Asintomatici	L'identificazione di genotipi LQT2 o LQT3 non costituisce indicazione all'impianto di ICD

FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore automatico impiantabile; TV, tachicardia ventricolare.

le più frequenti e si caratterizzano per un'accentuata funzione delle correnti di potassio I_{Kr} , I_{Ks} e I_{K1} responsabile dell'accorciamento della durata del potenziale d'azione e quindi del QTc³²⁰.

Di solito un QTc <330 ms è raro nella popolazione presunta sana³²¹, ma per fare diagnosi di SQTS non è sufficiente guardare la lunghezza del QTc, ma anche la morfologia dell'onda T e la storia clinica familiare e personale. La forma dell'onda T è tipica nelle diverse forme³²²⁻³²⁴:

- SQT1 è alta, stretta, simmetrica e con intervallo *T peak-T end* relativamente prolungato
- SQT2 è simmetrica ma non così stretta come SQT1
- SQT3 è asimmetrica.

Il ruolo del SEF non è ben definito, anche se questi pazienti presentano una più facile inducibilità di fibrillazione atriale e tachicardie ventricolari.

La gestione dei pazienti con SQTS è ancora poco definita a causa dell'esiguità dei casi. Nei pazienti sintomatici l'ICD è la terapia di scelta. Tuttavia nei pazienti asintomatici, a causa della giovane età che condiziona problemi tecnici e psicologici relativi alla procedura di impianto, può essere presa in considerazione la terapia orale con chinidina come *bridge* fino a che il paziente abbia raggiunto un'età più matura. La chinidina si è dimostrata accorciare l'intervallo QTc e ridurre l'inducibilità di tachicardie ventricolari al SEF³²⁵, ma al momento attuale raccomandazioni basate sull'evidenza non sono possibili. Nei pazienti con storia familiare di morte improvvisa ed inducibilità di fibrillazione ventricolare durante SEF, l'impianto di ICD rappresenta un'indicazione di classe II. In assenza di criteri solidi per la stratificazione del rischio, l'uso della chinidina per via orale può offrire una ragionevole alternativa all'ICD per pazienti asintomatici, più adulti, e con storia familiare negativa per morte improvvisa.

Tabella 6. Mutazioni responsabili della sindrome del QT corto (SQTS).

SQTS	Cromosoma	Gene	Canale	Corrente	Trigger
1	7q35-36	KCNH2	HERG (Kv11.1)	I _{Kr}	Esercizio, riposo (stimoli uditivi)
2	11p15.5	KCNQ1	KvLQT1 (Kv7.1)	I _{Ks}	–
3	17q23	KCNJ2	Kir2.1	I _{K1}	Sonno
4	12p13.3	CACNA1C	Cav1.2	I _{Ca}	–
5	10p12.33	CACNB2b	CaVβ2b	I _{Ca}	–

Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore automatico nei pazienti con sindrome del QT lungo

Classe I

1. Pazienti affetti da LQTS, resuscitati da arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare (livello di evidenza B).

Classe II

1. Pazienti affetti da LQTS, con sincopi, che continuano ad avere sincopi nonostante terapia con betabloccanti (livello di evidenza B).

Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore automatico nei pazienti con sindrome del QT corto

Classe I

1. Pazienti affetti da SQTS, resuscitati da arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare (livello di evidenza B).

Classe II

1. Pazienti affetti da SQTS, con storia familiare di morte improvvisa ed inducibilità di fibrillazione ventricolare al SEF (livello di evidenza B).

12. INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI DEFIBRILLATORE AUTOMATICO NELLA TACHICARDIA VENTRICOLARE POLIMORFA CATECOLAMINERGICA

La tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT) è una patologia geneticamente determinata molto rara, caratterizzata da tachicardie ventricolari pericolose per la vita scatenate da stimolo adrenergico (stress fisico o emozionale)³²⁶⁻³²⁸. La forma autosomica dominante è causata (fino al 60% dei casi) da una mutazione a carico del gene che codifica il recettore per la rianodina (RyR2)^{329,330}, responsabile del rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico del cardiomiocita. Una rarissima forma autosomica recessiva è legata ad una mutazione a carico del gene che codifica per la calsequestrina (CASQ2)³³¹. Entrambe le mutazioni causano alterazioni a carico del calcio intracellulare che predispongono ad aritmie maligne scatenate da attività triggerata (*delayed afterdepolarization*) in situazioni di ipertono adrenergico³³².

I pazienti sono di solito bambini, adolescenti o giovani adulti, e si presentano con sincope secondaria a tachicardia ventricolare bidirezionale (alternanza del QRS da battito a battito), tachicardia ventricolare polimorfa o fibrillazione ventricolare idiopatica, che avvengono durante stress fisico o emozionale³³³, in assenza di cardiopatia strutturale, anomalie elettrocardiografiche a riposo, e di solito con storia familiare positiva per morte improvvisa giovanile (Figura 6)³³⁴.

Sebbene la sensibilità diagnostica del test genetico sia relativamente alta (80%) in pazienti con caratteristiche cliniche tipiche, un test negativo non ci consente di escludere la diagnosi. Un test positivo è tuttavia importante date le implicazioni prognostiche sia per il paziente che per lo *screening* familiare.

Il SEF ha una sensibilità e una specificità bassa, anche se condotto in corso di infusione di catecolamine³³³.

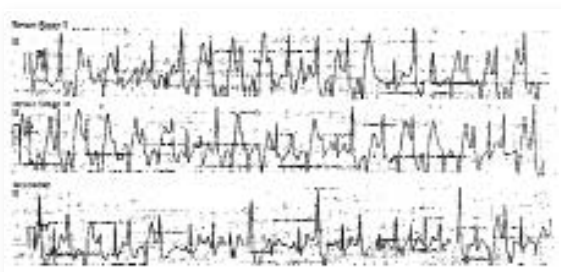


Figura 6. Stress test in un paziente con tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica. Derivazione D2 dell'ECG che documenta run di tachicardia ventricolare bidirezionale e polimorfa che compaiono con lo stress e si risolvono con riposo. Tratta da Cerrone et al.³³⁴.

La recente scoperta e la relativa rarità della CPVT sono tali che le evidenze disponibili riguardanti la stratificazione del rischio di morte improvvisa sono addirittura minori sia della LQTS che della sindrome di Brugada.

La terapia di base è rappresentata dai betabloccanti: nadololo (1-2 mg/kg/die) e propranololo (2.5-3.5 mg/kg/die), titolabili sulla base della riproducibilità delle tachicardie in corso di stress test. Tuttavia, circa un 30% di recidive di tachicardia ventricolare si verifica anche in corso di terapia betabloccante³³⁴. Sebbene in questi pazienti l'utilizzo di ICD sia raccomandato, esso comporta comunque delle problematiche legate alla giovanissima età dei pazienti. Per tale motivo la ricerca si sta indirizzando verso nuove soluzioni terapeutiche come verapamil, flecainide e denervazione simpatica che hanno dimostrato dei risultati promettenti³³⁵⁻³³⁹.

Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore automatico nei pazienti con tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica

Classe I

1. Pazienti affetti da CPVT, resuscitati da arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare (livello di evidenza B).

Classe II

1. Pazienti affetti da CPVT, con tachicardia ventricolare sostenuta o sincope nonostante terapia betabloccante e/o denervazione simpatica (livello di evidenza C).

13. INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI DEFIBRILLATORE AUTOMATICO NELLA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

L'ICD è il solo trattamento che si è dimostrato efficace nella prevenzione della morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica^{340,341}. Tuttavia, la bassa prevalenza e grande eterogeneità clinica della malattia e il basso numero di eventi non hanno reso possibili studi prospettici sugli indicatori di rischio. Quindi, la stratificazione del rischio di morte improvvisa e l'identificazione dei candidati all'ICD come prevenzione primaria rimane difficile.

Prevenzione secondaria della morte improvvisa

Un precedente arresto cardiaco, od uno o più episodi di tachicardia ventricolare sostenuta od emodinamicamente significativa sono considerati predittori di rischio elevato e costituiscono un'indicazione all'impianto di un ICD per prevenzione secondaria della morte improvvisa³⁴⁰⁻³⁴².

Prevenzione primaria della morte improvvisa

Maggiore incertezza persiste riguardo all'indicazione all'ICD per la prevenzione primaria. Sebbene alcune caratteristiche cliniche della cardiomiopatia ipertrofica siano associate ad un rischio aumentato, la decisione di impiantare un ICD deve essere basata su una valutazione del profilo generale clinico e di rischio del singolo paziente. I principali indicatori di rischio includono: 1) storia familiare di morte improvvisa, 2) ipertrofia ventricolare sinistra massiva (≥ 30 mm), 3) sincope di origine non spiegata (non vasovagale), 4) tachicardia ventricolare non sostenuta durante registrazione Holter, e 5) comportamento anormale della pressione arteriosa durante test da sforzo. La presenza di fattori di rischio multipli è associata ad un rischio sostanzialmente aumentato di morte improvvisa e solitamente rappresenta un'indicazione all'impianto dell'ICD³⁴¹⁻³⁴³. Tuttavia, in pazienti selezionati, anche un singolo fattore di rischio può giustificare l'impianto di un ICD^{341,342,344}.

Fattori di rischio

Storia familiare di morte improvvisa. In pazienti con una storia familiare *maligna* di morte improvvisa, definita come due o più morti improvvise in familiari giovani (<50 anni) di primo grado, è consigliabile l'impianto di un ICD³⁴²⁻³⁴⁴. In soggetti affetti di famiglie con una sola

morte improvvisa, l'indicazione all'ICD è più incerta ed è sostanzialmente basata su alcune considerazioni generali. È consigliabile tenere conto del profilo di rischio di ciascun familiare affetto, del grado di parentela tra il soggetto affetto ed il familiare deceduto improvvisamente, e delle dimensioni della famiglia. Più stretto è il grado di parentela e più piccola è la famiglia, maggiore può essere considerata l'indicazione all'impianto. Questo approccio tiene anche conto del possibile impatto psicologico che può avere sul paziente la morte improvvisa di un familiare affetto dalla stessa malattia, e della rassicurazione che l'ICD può garantire in termini di protezione dalla morte improvvisa. Tuttavia, è importante informare in dettaglio i soggetti affetti della famiglia riguardo alle potenzialità e alle possibili complicanze dell'ICD, come anche riguardo alle limitazioni della stratificazione del rischio di morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica.

Ipertrofia ventricolare sinistra massiva. L'iperatrofia massiva del ventricolo sinistro (spessore massimo della parete ≥ 30 mm) è un importante indicatore di rischio di morte improvvisa nei pazienti giovani con cardiomiopatia ipertrofica ed è associata ad un rischio a lungo termine di circa 20% a 10 anni³⁴⁵. Dato che molti pazienti con ipertrofia massiva sono giovani, asintomatici ed hanno una funzione sistolica normale, un'efficace prevenzione della morte improvvisa potrebbe offrire una durata di vita normale o quasi normale in alcuni di questi pazienti. Quindi, l'impianto di un ICD dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti giovani con ipertrofia massiva, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio.

Sincope di origine non spiegata (non vasovagale). La sincope non vasovagale è una delle presentazioni cliniche più difficili da gestire nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, dato che i principali meccanismi potenzialmente responsabili per questi episodi sincopali sono molti ed includono tachiaritmie ventricolari o sopraventricolari, bradiaritmie ed ostruzione dinamica all'eiezione^{341,344,346}. Ciascuno di questi meccanismi può causare la sincope sia isolatamente che in associazione con gli altri meccanismi. Quindi, le implicazioni prognostiche della sincope sono difficili da determinare. In uno studio condotto su una popolazione di oltre 1500 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, episodi sincopali recenti (≤ 6 mesi dalla prima valutazione) erano associati ad un rischio aumentato di morte improvvisa, mentre episodi sincopali remoti (> 5 anni) non erano associati ad un aumento del rischio³⁴⁶. In pazienti con eventi sincopali avvenuti > 6 mesi e < 5 anni prima della valutazione cli-

nica, il basso numero di eventi non ha permesso una determinazione precisa delle implicazioni prognostiche della sincope. Quindi, la prognosi di episodi sincopali che si collochino in questo ampio intervallo temporale continua a dover essere valutata sulla base del profilo generale di rischio del singolo paziente³⁴⁶.

Tachicardia ventricolare non sostenuta. Lembi di tachicardia ventricolare sull'Holter (≥ 3 battiti con frequenza ≥ 120 /min) sono associati ad un significativo aumento del rischio di morte improvvisa, particolarmente in pazienti giovani (≤ 30 anni)³⁴⁷. Tuttavia, in assenza di altri fattori di rischio, brevi ed isolati lembi di tachicardia ventricolare su una singola registrazione Holter di 24h non sembrerebbero rappresentare un importante indicatore di aumentato rischio di morte improvvisa. Episodi prolungati (> 10 battiti) e/o frequenti di tachicardia ventricolare non sostenuta, pur in assenza di dati sistematici, vengono considerati un indicatore più importante di rischio aumentato³⁴⁴. Non vi sono dati disponibili riguardo alle implicazioni prognostiche di episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta identificata su Holter ripetuti.

Anormale risposta della pressione arteriosa allo sforzo. Un certo grado di incertezza rimane riguardo alle implicazioni prognostiche di una risposta ipotensiva al test da sforzo. Tuttavia, sembrerebbe plausibile che l'inclusione di questa variabile nel profilo di rischio generale del paziente possa migliorare la stratificazione del rischio^{341,344}.

Altri potenziali fattori di rischio

Ostruzione all'eiezione. Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, l'ostruzione dinamica all'eiezione è causata dal contatto tra lembi mitralici e setto interventricolare ipertrofico in sistole, ed è presente in circa il 20% dei pazienti in condizioni di riposo e in circa il 70% dei pazienti durante sforzo. L'ostruzione all'eiezione può essere considerata un fattore di rischio minore ed è associata ad un modesto aumento del rischio di morte improvvisa^{348,349}. Quindi, sembrerebbe appropriato includere anche questa caratteristica clinica nella valutazione del rischio generale del paziente³⁴⁴.

Delayed enhancement identificato con risonanza magnetica cardiaca. In questi ultimi anni vi è stato un crescente interesse riguardo al *delayed enhancement*, identificato dalla risonanza cardiaca, come potenziale indicatore di rischio di morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica. Il *delayed enhancement* è

rappresentativo di fibrosi miocardica ed è stato ipotizzato che un miocardio con estesa fibrosi possa essere a maggior rischio di aritmie ventricolari³⁵⁰. Dati recenti hanno identificato una relazione tra *delayed enhancement* e tachicardia ventricolare non sostenuta all'Holter³⁵¹. Tuttavia, il *delayed enhancement* viene identificato in circa il 70% dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, e non vi sono ancora metodi standardizzati per quantificare il *delayed enhancement* in questa malattia. Quindi, il ruolo prognostico del *delayed enhancement* nella cardiomiopatia ipertrofica rimane da precisare.

Studio elettrofisiologico. Il SEF non ha un ruolo importante nella stratificazione del rischio di morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica, dato che può innescare una tachicardia ventricolare polimorfa o fibrillazione ventricolare anche in molti pazienti clinicamente a basso rischio, mentre può non indurre aritmie ventricolari sostenute in pazienti a rischio particolarmente elevato, quali quelli con un precedente arresto cardiaco³⁴¹⁻³⁴⁴. Quindi, il SEF non dovrebbe essere utilizzato nella stratificazione del rischio di morte improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica.

Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore automatico nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica

Classe I

1. Precedente arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare sostenuta od emodinamicamente significativa (livello di evidenza B).

Classe II

1. Fattori di rischio multipli, particolarmente se includono almeno due tra i seguenti fattori di rischio: ipertrofia ventricolare sinistra massiva, storia familiare di morte improvvisa, episodi prolungati o frequenti di tachicardia ventricolare non sostenuta su registrazione Holter, sincope recente non spiegata (non vasovagale) (livello di evidenza C).
2. Storia familiare di morte improvvisa in familiari giovani, particolarmente se le morti improvvise sono multiple (livello di evidenza C).
3. Ipertrofia ventricolare sinistra massiva (≥ 30 mm) in pazienti giovani (livello di evidenza C).
4. Uno o più episodi di sincope recente non spiegata (non vasovagale) (livello di evidenza C).
5. Tachicardia ventricolare prolungata o frequente sull'Holter, particolarmente se associata ad altri fattori di rischio (livello di evidenza C).

14.

CRITERI PER LA SELEZIONE E LA PROGRAMMAZIONE DEL DISPOSITIVO ICD

Con i progressi della tecnologia il numero di ICD bicamerali impiantati nel mondo è progressivamente cresciuto, raggiungendo nel 1999 il 30% degli impianti in Europa e il 50% negli Stati Uniti³⁵². In Italia, secondo i dati del Registro AIAC, nel 2009 la percentuale di ICD bicamerali è stata del 33% contro il 26% di monocamerali e il 41% di ICD con resincronizzazione cardiaca³⁵³.

Attualmente il punto critico è se, quando non vi è indicazione alla resincronizzazione cardiaca, debba essere preferito un dispositivo bicamerale in tutti i pazienti, in cui l'atrio possa essere sentito e stimolato, o se debba essere fatta una scelta individuale sulla base dello specifico profilo clinico. I vantaggi teorici di un ICD bicamerale includono una migliore discriminazione fra tachicardie sopraventricolari e ventricolari, un trattamento ottimale delle bradiaritmie associate (preesistenti, indotte da farmaci o a sviluppo tardivo), oltre a benefici di tipo antiaritmico ed emodinamico.

Discriminazione tra tachicardie sopraventricolari e ventricolari

La superiorità degli algoritmi di riconoscimento bicamerale su quelli utilizzati negli ICD monocamerali è oggetto di dibattito. Infatti, l'utilizzo dei cosiddetti algoritmi "avanzati" negli ICD monocamerali di terza generazione, quali l'inizio improvviso della tachicardia, la stabilità del ciclo e la larghezza e/o morfologia dell'elettrogramma ventricolare, hanno aumentato significativamente la capacità di discriminazione degli ICD monocamerali^{354,355}. Il punto debole di tali algoritmi "avanzati" è tuttavia rappresentato da una perdita di sensibilità nel riconoscimento di tachicardia ventricolare a fronte di un'aumentata specificità³⁵⁶. La caratteristica peculiare degli ICD bicamerali è rappresentata dalla capacità di analizzare l'attività atriale e di confrontarla con quella ventricolare. Studi clinici hanno dimostrato per gli ICD bicamerali valori di specificità dell'80-90% combinata con una sensibilità del 100%³⁵⁷⁻³⁶¹. Ciò nonostante, riconoscimenti inappropriati possono verificarsi, in particolare per alcune aritmie "difficili". Hintringer et al.³⁶² hanno valutato la prestazione di quattro diversi algoritmi bicamerali nel riconoscere un ampio spettro di aritmie. A dispetto di alcune differenze specifiche, la tachicardia giunzionale tipica e atipica, la tachicardia AV ortodromica e il flutter atriale 1:1 si sono rivelati quadri di difficile riconoscimento per tutti gli algoritmi.

Va sottolineato che il corretto riconoscimento dell'attività atriale sia in ritmo sinusale che durante tachicardia, così come un adeguato filtro del *far-field* ventricolare rappresentano un punto critico per un corretto funzionamento degli algoritmi bicamerali.

Deisenhofer et al.³⁶³ in uno studio su 92 pazienti non hanno osservato differenze significative fra ICD monocamerale e bicamerale per quanto riguarda l'erogazione di terapie inappropriate. In realtà in tale studio il 75% delle terapie inappropriate nei pazienti con ICD bicamerale era dovuto a oversensing o undersensing del canale atriale. Questo dato sottolinea l'importanza di un attento posizionamento del catetere atriale in sede di impianto in modo da combinare un'ottima ampiezza del segnale atriale con un adeguato filtro del *far-field* ventricolare. È stato riportato che il posizionamento del catetere atriale sulla parete laterale e/o la selezione di elettrocateteri con distanza interelettrodoica breve riducono l'incidenza del *far-field*³⁶⁴. Problemi di sensing possono talvolta comparire a distanza durante il follow-up, anche quando non presenti all'impianto. Una possibile spiegazione di ciò può essere rappresentata dai filtri speciali del canale atriale utilizzati negli ICD, che differiscono profondamente da quelli usati nei pacemaker. Infatti, per un corretto funzionamento degli algoritmi ICD è necessario un monitoraggio continuo dell'attività atriale con periodi di *blanking* molto brevi o assenti. Questo comporta problemi di riconoscimento, specie in presenza di onde atriali di basso voltaggio in corso di fibrillazione atriale o di ampi *far-field* innescati dall'attività ventricolare elettroindotta.

Aspetti emodinamici

Un problema emergente nella selezione del dispositivo da impiantare è rappresentato dall'impatto degli ICD mono- e bicamerale sui parametri emodinamici. È stato dimostrato che in pazienti con malattia del nodo del seno e/o turbe di conduzione AV, la stimolazione fisiologica bicamerale sequenziale con intervallo AV ottimizzato determina vantaggi emodinamici e un migliore risultato clinico, specie in presenza di scompenso cardiaco^{365,366}. D'altro canto, è stato dimostrato che l'attivazione ventricolare asincrona indotta dalla stimolazione dell'apice ventricolare destro induce un'importante dissincronia interelettrodoica intraventricolare che può comportare un deterioramento emodinamico e una compromissione del metabolismo miocardico³⁶⁷. Il tempo di contrazione isovolumica e il tempo di rilasciamento isovolumico si allungano con conseguente riduzione critica del tempo di riempimento diastolico e riduzione della portata cardiaca³⁶⁸.

Lo studio DAVID¹¹⁹ ha confrontato l'efficacia del pacing bicamerale nei confronti di un pacing VVI di backup in pazienti con indicazione standard ad ICD ma senza indicazioni al pacing antibradicardico e con frazione di eiezione <40%. L'endpoint dello studio era un endpoint combinato di morte o prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Lo studio è stato interrotto precocemente in quanto il gruppo VVI aveva meno eventi (sopravvivenza dal raggiungimento dell'endpoint a 1 anno 83.9 vs 73.3%, rischio relativo 1.61; IC 95% 1.06-2.44, $p \leq 0.03$). Alcune critiche sono state mosse allo studio, in particolare per quanto riguarda la programmazione del braccio bicamerale e la breve durata del follow-up. Infatti, pazienti senza indicazione al pacing hanno ricevuto una programmazione DDDR con intervallo AV breve, che ha comportato un'elevata percentuale di pacing ventricolare destro, non necessario, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. Tra i presupposti di tale programmazione era la possibilità di ottimizzare la terapia farmacologica e in particolare di incrementare le dosi di betabloccante. Viceversa, nel follow-up la terapia farmacologica effettivamente prescritta è risultata sovrapposibile nei due gruppi.

Si può concludere che i dati dello studio DAVID hanno confermato gli effetti deleteri della stimolazione dell'apice ventricolare destro, ma non sono conclusivi nel definire la scelta del dispositivo ottimale. ICD bicamerale infatti non significa pacing DDD costante. Nello studio INTRINSIC RV (Inhibition of Unnecessary RV Pacing With AVSH in ICDs)³⁶⁹, nel quale era attiva un'isteresi per prevenire il pacing ventricolare non necessario, non sono state osservate differenze fra ICD mono- e bicamerale in termini di mortalità e ricoveri per scompenso cardiaco. Lo studio DATAS (Dual Chamber and Atrial Tachyarrhythmias Adverse Events Study)³⁷⁰ ha valutato l'impatto clinico globale del tipo di ICD impiantato. I risultati hanno dimostrato che l'ICD bicamerale era associato a una riduzione di un endpoint combinato di eventi avversi clinicamente significativi che includeva mortalità, interventi invasivi, ricoveri per cause cardiovascolari, shock inappropriati e tachiaritmie sopraventricolari sostenute sintomatiche.

I potenziali effetti benefici della prevenzione del pacing ventricolare non necessario mediante algoritmi che commutano automaticamente la modalità di pacing da DDD a AAI in caso di conduzione spontanea e l'impatto sulle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari sono l'endpoint primario dello studio PreFER MVP (Prefer Managed Ventricular Pacing for Elective Replacement) attualmente in corso³⁷¹.

Fibrillazione atriale in pazienti con defibrillatore automatico

La prevenzione e il trattamento precoce della fibrillazione atriale mediante ICD bicamerale con funzioni anti-tachicardiche atriali può rappresentare un beneficio aggiuntivo offerto dai dispositivi bicamerale. I pazienti candidati ad ICD mostrano un'alta incidenza di tachiaritmie atriali. È stato riportato che circa il 20% hanno aritmie prima dell'impianto e che durante l'intera vita dell'ICD circa il 50% possono presentare fibrillazione atriale³⁷². La fibrillazione atriale può provocare shock inappropriati³⁷³, indurre aritmie ventricolari³⁷⁴, compromettere l'equilibrio emodinamico e indurre eventi tromboembolici o infarto miocardico acuto, ed è stata associata a una prognosi peggiore^{375,376}. Le funzioni anti-tachicardiche atriali disponibili in alcuni ICD bicamerale (algoritmi di pacing overdrive e terapie atriali anti-tachicardiche) si sono dimostrate efficaci nel prevenire ed interrompere gli episodi di tachiaritmia^{377,378} e possono ridurre l'impatto clinico dell'aritmia^{379,380}. La disponibilità dello shock atriale che può essere erogato automaticamente o manualmente (dal medico mediante il programmatore o dal paziente stesso mediante un attivatore) può essere utilizzato in casi selezionati nei quali l'insorgenza della fibrillazione atriale determina un rapido deterioramento clinico.

Prevenzione primaria e secondaria

I criteri per la selezione dell'ICD impiantato in prevenzione primaria sono probabilmente differenti da quelli in prevenzione secondaria. Per tali pazienti un più ampio uso di ICD monocamerale può essere preso in considerazione. Innanzitutto, la capacità di discriminazione fra aritmie sopraventricolari e ventricolari può essere meno rilevante in pazienti nei quali la programmazione è finalizzata al trattamento della fibrillazione ventricolare o della tachicardia ventricolare rapida. Inoltre, in considerazione dell'alto numero di pazienti candidati alla prevenzione primaria, l'uso di un dispositivo più semplice e meno costoso, eventualmente con limitate funzioni mirate al trattamento dell'arresto cardiaco, può permettere di trattare un più alto numero di pazienti a parità di risorse disponibili.

Programmazione del dispositivo: il pacing antitachicardico nel trattamento della tachicardia ventricolare

L'efficacia del pacing antitachicardico nell'interruzione della tachicardia ventricolare è stata testata in numerosi studi clinici che ne hanno dimostrato in maniera consistente un'alta efficacia con limitati effetti sfavorevoli^{381,382}.

Le percentuali di successo sono comprese fra il 77% e il 96%. I vantaggi del pacing antitachicardico sono rappresentati da alta efficacia, interruzione rapida della tachicardia ventricolare prima che si determini un deterioramento emodinamico, buona tolleranza (generalmente non è avvertito dal paziente) e riduzione del numero di shock con conseguente miglioramento della qualità di vita e allungamento della durata della batteria. I possibili effetti sfavorevoli del pacing antitachicardico comprendono la non prevedibilità della sua efficacia, quando non testata in laboratorio di elettrofisiologia, il rischio di accelerazione della tachicardia in tachicardia ventricolare rapida o fibrillazione ventricolare, il possibile ritardo di una terapia risolutiva di shock e il rischio di sincope. Il rischio di accelerazione della tachicardia è stato valutato fra lo 0.1% e il 12% ed è più alto in presenza di bassa frazione di eiezione e di tachicardia ventricolare indotta. Il pacing antitachicardico si è dimostrato efficace anche in caso di tachicardia ventricolare rapida³⁸³⁻³⁸⁵. Whaten et al.³⁸³ hanno riportato un'efficacia del 77% su 446 episodi di tachicardia ventricolare con un ciclo medio 301 ± 24 ms. Accelerazione della tachicardia si verificava nel 4% e sincope nel 2%.

Schaumann et al.³⁸⁶ hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di una terapia empirica rispetto ad una terapia testata in laboratorio in 200 pazienti trattati con tre sequenze di rampa all'81%; 54 pazienti avevano tachicardia ventricolare indotta e terminata dal pacing (gruppo 1), mentre 146 erano non inducibili oppure la tachicardia indotta non era interrotta dal pacing (gruppo 2). Nel follow-up l'efficacia del pacing antitachicardico su episodi spontanei è stata del 95% nel gruppo 1 e del 90% nel gruppo 2 ($p=NS$). Accelerazione della tachicardia si è verificata nel 2.4% e 5.1% rispettivamente ($p=NS$). Dati analoghi sono stati riportati da Wilkoff et al.³⁸⁷ che non hanno trovato differenze fra una programmazione empirica e una personalizzata delle terapie per tachiaritmie ventricolari.

La disponibilità di dati dettagliati memorizzati dal dispositivo su precedenti episodi spontanei trattati consentono in ogni caso di ottimizzare l'uso delle terapie di pacing antitachicardico durante il follow-up nel singolo paziente.

Un approccio alternativo e complementare per ridurre il numero di shock può essere perseguito in completa sicurezza per il paziente attraverso un allungamento dei tempi di riconoscimento di tachicardia ventricolare³⁸⁸ e/o fibrillazione ventricolare³⁸⁹.

La riduzione del numero di shock (appropriati e non appropriati) rappresenta un obiettivo primario da perseguire non solo per migliorare la compliance e la qualità di vita del paziente, ma anche per i suoi effetti benefici sulla sopravvivenza³⁹⁰.

Schema riassuntivo

ICD monocamerale (criteri preferenziali)

- Fibrillazione atriale permanente.
- Prevenzione primaria.

ICD bicamerale (criteri preferenziali)

- Pazienti in ritmo sinusale con indicazione al pacing antibradicardico.
- Prevenzione secondaria.
- Pazienti con storia di fibrillazione atriale o a rischio di fibrillazione atriale.
- Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra in cui è necessario ottimizzare il riempimento ventricolare (considerare sedi di stimolazione ventricolare destra alternative o la resincronizzazione cardiaca).

Programmazione

- Negli ICD monocamerale programmare una frequenza di stimolazione minima molto bassa e attivare la funzione "rate-responsive" solo in caso di effettiva necessità (per evitare il pacing ventricolare destro).
- Negli ICD bicamerale favorire la conduzione AV spontanea programmando un intervallo AV lungo o attivando algoritmi che facilitino la conduzione spontanea (se disponibili).
- Attivare le terapie di pacing antitachicardico ventricolare in tutti i pazienti secondo criteri empirici e ottimizzarle durante il follow-up sulla base dei dati memorizzati dal dispositivo.
- Utilizzare una programmazione "shock only" per fibrillazione ventricolare solo in pazienti in prevenzione primaria, in particolare per quelli senza disfunzione ventricolare sinistra.
- Attivare le terapie atriali (pacing antitachicardico e/o shock), quando disponibili su valutazione clinica individuale e utilizzando i dati memorizzati dal dispositivo.

15. INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DEL LOOP RECORDER

L'ILR è un dispositivo che registra ciclicamente una traccia elettrocardiografica con una durata di batteria di 36 mesi. Tale dispositivo è in grado di registrare e memorizzare alterazioni del ritmo cardiaco non solo durante l'evento ma anche nel periodo antecedente e successivo ad esso con una duplice modalità di registrazione (manuale ed automatica). Tale caratteristica rende l'ILR particolarmente utile nei casi di episodi sincopali ad eziologia indeterminata e nei pazienti sintomatici per cardiopalmo con episodi ricorrenti ma non frequenti (es. mensili, annuali). È bene ricordare che i modelli più recenti di ILR sono compatibili con gli attuali sistemi di monitoraggio remoto al fine di ottimizzare le risorse, minimizzare i follow-up ambulatoriali e di migliorare la compliance e la qualità di vita dei pazienti. I sistemi di telemonitoraggio permettono di visualizzare in ogni momento i dati attuali e pregressi, rendendo possibile una rilevazione precoce di eventi asintomatici e una diagnosi documentata.

Il loop recorder nella sincope

Nelle esperienze cliniche iniziali l'ILR è stato utilizzato nei pazienti affetti da sincope ad eziologia sconosciuta al termine di una valutazione clinico-strumentale, quando si sospetti la natura aritmica della perdita di coscienza^{75,80,391-398}. A causa della ridotta sensibilità e specificità delle indagini diagnostiche di secondo livello (es. tilt up test, SEF)^{75,391,399,400}, alcuni investigatori^{401,402} hanno proposto un utilizzo dell'ILR nella fase iniziale della valutazione diagnostica, soprattutto nei pazienti con sincope di sospetta natura aritmica a presentazione severa (episodi recidivanti e/o traumi) pur se a basso rischio di mortalità ad 1 anno (OESIL *risk score* <2)⁴⁰³ (Tabella 7). Invece, nei pazienti a basso rischio e con episodi sincopali non recidivanti, la valutazione clinica risulta nella maggior parte dei casi sufficiente a diagnosticare il probabile meccanismo della sincope. L'impianto dell'ILR,

Tabella 7. OESIL risk score.

ECG anormale	1
Anamnesi positiva per malattie cardiovascolari (compresa ipertensione)	1
Sincope senza prodromi	1
Età >65 anni	1

Uno score >2 indica una prognosi ad alto rischio ad 1 anno.

inoltre, non appare indicato qualora la probabilità di recidiva sia inferiore alla durata della batteria del dispositivo e quando non è necessaria ai fini terapeutici l'esatta conoscenza di una precisa correlazione fra sincope ed ECG^{75,147,391,392,404}.

Il loop recorder nelle palpitazioni inspiegate

Le palpitazioni rappresentano un sintomo comune che molto spesso motiva la richiesta di intervento medico. Nei pazienti a basso rischio con sintomi frequenti e/o gravi, in cui non sia possibile stabilire la natura delle palpitazioni (palpitazioni inspiegate) mediante ECG standard e/o ECG Holter⁴⁰⁵, è possibile acquisire la correlazione fra sintomo ed ECG utilizzando un *loop recorder* esterno o un ILR. Pazienti con palpitazioni di breve durata e con ricorrenza settimanale sono i candidati ideali all'utilizzo di un *loop recorder* esterno⁴⁰⁶. L'ILR, invece, trova indicazione solo nei casi di palpitazioni rare (meno di un episodio al mese) ed associate a sintomi riferibili ad instabilità emodinamica, quando tutti gli altri accertamenti diagnostici effettuati sono risultati negativi⁴⁰⁷.

Il loop recorder nella fibrillazione atriale

Il monitoraggio continuo dei pazienti con fibrillazione atriale è utile per identificare gli episodi di fibrillazione atriale paucisintomatica o asintomatica quando si opta per la strategia del mantenimento del ritmo sinusale. Spesso vi è scarsa correlazione tra sintomi e rilievo dell'aritmia: a volte, infatti, palpitazioni dovute ad extrasistolia o tachicardia sinusale possono essere riferite erroneamente dai pazienti ad episodi di fibrillazione atriale; diversamente, in altri casi la fibrillazione atriale non è riconosciuta per l'effetto bradicardizzante della terapia antiaritmica⁴⁰⁸⁻⁴¹². Gli attuali sistemi di monitoraggio continuo o intermittente del ritmo cardiaco (ECG standard, ECG Holter, trasmissione telematica, registrazione Holter di 7 giorni e *loop recorder* esterno) hanno ciascuno una capacità diagnostica limitata, ma è stata dimostrata una chiara correlazione tra la durata del monitoraggio e la capacità diagnostica⁴¹³⁻⁴¹⁵. A questo proposito lo studio multicentrico XPECT (Reveal XT Performance Trial)⁴¹⁶ ha arruolato 247 pazienti con frequenti episodi di fibrillazione atriale e/o indicazione ad ablazione della fibrillazione atriale o con sintomi frequenti attribuibili a fibrillazione atriale, anche se già sottoposti ad ablazione. Lo studio ha confrontato l'ILR con un ECG Holter di 46h evidenziando una più elevata sensibilità e specificità del primo nel riconoscimento delle recidive di fibrillazione atriale. Pertanto, l'indicazione all'ILR potrebbe essere estesa ai pazienti con storia di fibrillazione atriale, nei quali si voglia monitorare il mantenimento del ritmo sinusale.

Il loop recorder nell'ictus criptogenetico

Una percentuale significativa di ictus viene classificata come criptogenetica, quando le indagini clinico-strumentali non sono in grado di definirne la causa. Alcuni studi⁴¹⁷ hanno dimostrato, attraverso un monitoraggio elettrocardiografico dei 30 giorni successivi all'ictus criptogenetico, una percentuale di circa il 20% di episodi di fibrillazione atriale parossistica, avvalorando così la tesi che proprio la fibrillazione atriale sia spesso una causa non riconosciuta di ictus. A questo proposito è ancora in corso lo studio CRYSTAL AF (Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation)⁴¹⁸, che si propone di definire l'incidenza di fibrillazione atriale rilevata dall'ILR rispetto alla valutazione convenzionale. Appare evidente il beneficio clinico che potrebbe derivare da una maggiore sensibilità nel riconoscere episodi di fibrillazione atriale in questi pazienti, per la prevenzione secondaria di eventi cerebrovascolari, data la comprovata efficacia della terapia anticoagulante in questi pazienti. L'utilizzo di un ILR dunque potrebbe essere indicata anche per pazienti con storia di ictus criptogenetico, per verificare la possibile causa aritmica dell'evento cerebrovascolare.

Il loop recorder nell'epilessia

Esiste una zona grigia tra la diagnosi di epilessia e quella di sincope: diversi studi^{419,420} hanno dimostrato che in una percentuale variabile tra il 20% e il 30% di casi di convulsioni, cadute al suolo, perdite di coscienza ed assenza di anomalie all'elettroencefalogramma veniva fatta una diagnosi di epilessia, rilevata poi errata, in quanto ad un attento *screening* cardiologico si trattava di sincope cardiogene. Questo ovviamente ha delle ripercussioni negative, specialmente sull'inadeguatezza della terapia antiepilettica per prevenire altri episodi. Inoltre, anche nei casi di comprovata diagnosi di epilessia, è stato dimostrato che durante le crisi sono possibili alterazioni del ritmo cardiaco, specialmente asistolie, che potrebbero anche concorrere in modo determinante alla sintomatologia⁴²¹. È dunque ragionevole pensare di utilizzare l'ILR nei pazienti con sospetta diagnosi di epilessia, al fine sia di definire meglio la diagnosi stessa, escludendo l'origine cardiaca degli eventi sincopali, sia per eliminare anomalie del ritmo cardiaco potenzialmente pericolose, attraverso un'adeguata terapia (farmaci o eventuale impianto di pacemaker).

Il loop recorder nella stratificazione del rischio dopo infarto del miocardio

Le aritmie asintomatiche, e soprattutto il BAV di alto grado, sono relativamente frequenti nei pazienti con pre-

gresso infarto miocardico acuto e disfunzione ventricolare sinistra. L'utilizzo dell'ILR in pazienti in cui si voglia stratificare il rischio aritmico, per valutare l'eventuale impianto di pacemaker o ICD, potrebbe essere molto utile per il riconoscimento di bradiaritmie e tachiaritmie, sopraventricolari e ventricolari, a prescindere dalla sintomatologia correlata. Questa ipotesi è confortata dallo studio CARISMA (Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction)⁴²².

Il loop recorder nelle cardiomiopatie ereditarie

L'ILR potrebbe svolgere un potenziale ruolo nell'identificare una correlazione tra sintomi e sospetta tachiaritmia ventricolare in pazienti altamente selezionati con pattern elettrocardiografico di sindrome di Brugada, LQTS, cardiomiopatia ipertrofica a basso rischio, ARVC/D. Tali indicazioni sono state ipotizzate sulla scorta di analisi eseguite su pazienti portatori di ICD con episodi sincopali di natura non aritmica⁴²³⁻⁴²⁶. Tali ipotesi andrebbero però validate da ulteriori studi clinici.

Il loop recorder nella distrofia miotonica

Nello studio RAMYD (Risk of Arrhythmia in Myotonic Dystrophy)⁴²⁷, al fine di valutare la prevalenza di disturbi del ritmo cardiaco nei pazienti affetti da distrofia miotonica di tipo I, è stato previsto l'impianto dell'ILR nel sottogruppo di pazienti con intervallo HV compreso tra 55 e 70 ms.

Raccomandazioni per l'impianto del loop recorder

Classe I

1. Sincope ad eziologia sconosciuta al termine di una valutazione clinico-strumentale, quando si sospetti la natura aritmica della perdita di coscienza (livello di evidenza A).

Classe II

1. Palpitazioni rare (meno di un episodio al mese) ed associate a sintomi riferibili ad instabilità emodinamica, quando tutti gli altri accertamenti diagnostici effettuati sono risultati negativi (livello di evidenza B).
2. Pazienti con storia di fibrillazione atriale nei quali si voglia monitorare il mantenimento del ritmo sinusale (livello di evidenza B).
3. Pazienti con storia di ictus criptogenetico, per verificare la possibile causa aritmica dell'evento cerebrovascolare (livello di evidenza C).

BIBLIOGRAFIA

1. 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. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1-e62.
2. Lunati M, Bongiorni MG, Boriani G, et al. Linee guida AIAAC 2006 all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT) e defibrillatori automatici impiantabili (ICD). *GIAC* 2005;8:1-58.
3. 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. *Eur Heart J* 2007;28:2256-95.
4. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:747-51.
5. Damato AN, Lau SH, Helfant R, et al. A study of heart block in man using His bundle recordings. *Circulation* 1969;39:297-305.
6. Puech P, Grolleau R, Guimond C. Incidence of different types of A-V block and their localization by His bundle recordings. In: Wellen HJ, Lie KI, Janse MJ, eds. *The conduction system of the heart*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1976:467-84.
7. Glikson M, Dearani JA, Hyberger LK, Schaff HV, Hammill SC, Hayes DL. Indications, effectiveness, and long-term dependency in permanent pacing after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1997;80:1309-13.
8. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2005.
9. Hayes DL. Evolving indications for permanent pacing. *Am J Cardiol* 1999;83:161D-165D.
10. Kastor JA. Atrioventricular block. In: Kastor JA, ed. *Arrhythmias*. 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000:509-65.
11. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001.
12. Meytes I, Kaplinsky E, Yahini JH, Hanne-Paparo N, Neufeld HN. Wenckebach A-V block: a frequent feature following heavy physical training. *Am Heart J* 1975;90:426-30.
13. Rosen KM, Gunnar RM, Rahimtoola SH. Site and type of second degree A-V block. *Chest* 1972;61:99-100.
14. Wagner GS. *Marriott's practical electrocardiography*. 10th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
15. Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997:640-704.
16. Johnson RL, Averill KH, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 67 375 asymptomatic subjects. VII. Atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1960;6:153-77.
17. Narula OS. Wenckebach type I and II atrioventricular block (revisited). *Cardiovasc Clin* 1974;6:137-67.
18. Denes P, Levy L, Pick A, Rosen KM. The incidence of typical and atypical A-V Wenckebach periodicity. *Am Heart J* 1975;89:26-31.
19. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC, et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981;63:1043-9.

20. Proclemer A, Sternotti G, Bernardi G, Feruglio GA. Intra-hisian block of first and second degree - clinical electrophysiological data. Long-term follow-up. *Cardiostimolazione* 1987;V:17.
21. 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;49:638-46.
22. Pick A, Langendorf R. Interpretation of complex arrhythmias. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1979.
23. Gallastegui J, Hariman RJ. Indications for intracardiac electrophysiologic studies in patients with atrioventricular and intra-ventricular blocks not associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1987;75(4 Pt 2):III103-III109.
24. Rosen KM, Dhingra RC, Loeb HS, Rahimtoola SH. Chronic heart block in adults. Clinical and electrophysiological observations. *Arch Intern Med* 1973;131:663-72.
25. Barold SS. 2:1 Atrioventricular block: order from chaos. *Am J Emerg Med* 2001;19:214-7.
26. Narula OS. Clinical concepts of spontaneous and induced atrioventricular block. In: Mandel WJ, ed. *Cardiac arrhythmias*. 3rd edition. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1995:441-59.
27. Narula OS. Clinical concepts of spontaneous and induced atrioventricular block. In: Mandel WJ, ed. *Cardiac arrhythmias: their mechanisms, diagnosis and management*. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1987:321-42.
28. Hayden GE, Brady WJ, Pollack M, Harrigan RA. Electrocardiographic manifestations: diagnosis of atrioventricular block in the Emergency Department. *J Emerg Med* 2004;26:95-106.
29. Glikson M, Hayes DL, Nishimura RA. Newer clinical applications of pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1190-203.
30. 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 Med Scand* 1976;200:457-63.
31. Johansson BW. Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand* 1966;451:1-127.
32. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and arrhythmias devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1175-209.
33. Kim MH, Deeb GM, Eagle KA, et al. Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2001;87:649-51, A10.
34. Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M, et al. Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy. *Circulation* 1989;80:1527-35.
35. Proclemer A, Della Bella P, Tondo C, et al. Radiofrequency ablation of atrioventricular junction and pacemaker implantation versus modulation of atrioventricular conduction in drug refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:1437-42.
36. Charles R, Holt S, Kay JM, Epstein EJ, Rees JR. Myocardial ultrastructure and the development of atrioventricular block in Kearns-Sayre syndrome. *Circulation* 1981;63:214-9.
37. James TN. Observations on the cardiovascular involvement, including the conduction system, in progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1962;63:48-56.
38. James TN, Fisch C. Observations on the cardiovascular involvement in Friedreich's ataxia. *Am Heart J* 1963;66:164-75.
39. Roberts NK, Perloff JK, Kark RA. Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy). Report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol* 1979;44:1396-400.
40. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992;340:1308-12.
41. Bollettino Periodico - Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori. <http://www.aiac.it>.
42. Sweeney MO, Shea JB, Fox V, et al. Randomized pilot study of a new atrial-based minimal ventricular pacing mode in dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2004;1:160-7.
43. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD; United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353:145-55.
44. Savouré A, Fröhlig G, Galley D, et al. A new dual-chamber pacing mode to minimize ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(Suppl 1):S43-S46.
45. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1938-45.
46. Rizzon P, Di Biase M. Intra-His bundle block in acute myocardial infarction. Report of two cases. *J. Electrocardiol* 1977;10:197-200.
47. Juma Z, Castellanos A, Myerburg RJ. Prognostic significance of the electrocardiogram in patients with coronary heart disease. In: Wellens HJ, Kulbertus HE, eds. *What's new in electrocardiography*. The Hague: Martinus Nijhoff, 1981:5-22.
48. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 2. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation* 1978;58:689-99.
49. Domenighetti G, Perret C. Intraventricular conduction disturbances in acute myocardial infarction: short- and long-term prognosis. *Eur J Cardiol* 1980;11:51-9.
50. Ritter WS, Atkins JM, Blomqvist CG, Mullins CB. Permanent pacing in patients with transient trifascicular block during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1976;38:205-8.
51. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1972;29:344-50.
52. Rizzon P, Di Biase M, Baissus C. Intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1974;36:660-8.
53. Rizzon P, Rossi L, Baissus C, Demoulin JC, Di Biase M. Left posterior hemiblock in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1975;37:711-20.
54. Petrina M, Goodman SG, Eagle KA. The 12-lead electrocardiogram as a predictive tool of mortality after acute myocardial infarction: current status in an era of revascularization and reperfusion. *Am Heart J* 2006;152:11-8.
55. Berger PB, Ruocco NA Jr, Ryan TJ, Frederick MM, Jacobs AK, Faxon DP. Incidence and prognostic implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: results from TIMI II. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:533-40.
56. Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J* 1977;39:186-9.
57. Lamas GA, Muller JE, Turi ZG, et al. A simplified method to predict occurrence of complete heart block during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986;57:1213-9.
58. Zoni Berisso M, Bongiorno MG, Della Bella P, Proclemer A, Viani S. Linee guida ANMCO-SIC-AIAC sull'uso appropriato delle metodiche di elettrostimolazione cardiaca definitiva. *Ital Heart J Suppl* 2000;1:551-68.
59. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE

- 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-61.
60. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al.; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope - update 2004. *Europace* 2004;6:467-537.
 61. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
 62. Delise P. Aritmie: diagnosi, prognosi e terapia. Roma: CESI, 2004.
 63. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol* 1994;74:1129-32.
 64. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al. Natural history of "high risk" bundle branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137-43.
 65. Scheinman MM, Peters RW, Sauvé MJ, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;50:1316-22.
 66. Rosen KM, Rahimtoola SH, Chuquimia R, Loeb HS, Gunnar RM. Electrophysiological significance of first degree atrioventricular block with intraventricular conduction disturbance. *Circulation* 1971;43:491-502.
 67. Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R, et al. Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1979;60:1455-64.
 68. Petrac D, Radic B, Birtic K, Gjurovic J. Prospective evaluation of infrahisian second-degree AV block induced by atrial pacing in the presence of chronic bundle branch block and syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:784-92.
 69. Click RL, Gersh BJ, Sugrue DD, et al. Role of invasive electrophysiologic testing in patients with symptomatic bundle branch block. *Am J Cardiol* 1987;59:817-23.
 70. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, et al. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. *G Ital Cardiol* 1984;14:768-73.
 71. Dini P, Iaolongo D, Adinolfi E, et al. Prognostic value of His-ventricular conduction after ajmaline administration. In: Masoni A, Alboni P, eds. *Cardiac electrophysiology today*. London: Academic Press, 1982:515-22.
 72. Englund A, Bergfeldt L, Rosenqvist N. Pharmacological stress testing of the His-Purkinje system in patients with bifascicular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1979-87.
 73. Link MS, Kim KM, Homoud M, Estes NA 3rd, Wang PJ. Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary artery disease and a nondiagnostic electrophysiologic evaluation. *Am J Cardiol* 1999;83:1334-7.
 74. Gaggioli G, Bottoni N, Brignole M, et al. Progression to second- or third degree atrioventricular block in patients after electrostimulation for bundle-branch block and syncope: a long-term study. *G Ital Cardiol* 1994;24:409-16.
 75. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al.; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;104:2045-50.
 76. Kaul U, Dev V, Narula J, Malhotra AK, Talwar KK, Bhatia ML. Evaluation of patients with bundle branch block and "unexplained" syncope: a study based on comprehensive electrophysiologic testing and ajmaline stress. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:289-97.
 77. Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B, et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1981;64:1265-71.
 78. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, Astrom H, Rosenqvist M. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1508-15.
 79. Morady F, Higgins J, Peters RW, et al. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1984;54:587-91.
 80. Nierop P, van Mechelen R, van Elsacker A, Luijten RH, Elhendy A. Heart rhythm during syncope and presyncope: results of implantable loop recorders. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(10 Pt 1):1532-8.
 81. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J* 1981;2:455-9.
 82. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988;116(1 Pt 1):16-22.
 83. Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciatore G, Cini R, Turitto G. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1990;65:729-35.
 84. 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 Clin Electrophysiol* 1992;15:905-15.
 85. Talan DA, Bauernfeind RA, Ashley WW, Kanakis CJ Jr, Rosen KM. Twenty-four hour continuous ECG recordings in long-distance runners. *Chest* 1982;82:19-24.
 86. 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;350:1210-6.
 87. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, et al.; Canadian Trial of Physiologic Pacing. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. *CTOPP Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:167-72.
 88. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al.; Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854-62.
 89. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:614-23.
 90. Forel CM, Granath F, Gadler F, et al. Atrial vs dual-chamber cardiac pacing in sinus node disease: a register-based cohort study. *Europace* 2008;10:825-31.
 91. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, et al.; DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:686-96.
 92. Schoels W, Becker R. Mechanisms of pacing interventions in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(8 Suppl):S13-S17.
 93. Bellocci F, Spampinato A, Ricci R, et al. Antiarrhythmic benefits of dual chamber stimulation with rate-responsive in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronotropic incompetence: a prospective, multicentre study. *Europace* 1999;1:220-5.

94. Ricci R, Santini M, Puglisi A, et al. Impact of consistent atrial pacing algorithm on premature atrial complex number and paroxysmal atrial fibrillation recurrences in brady-tachy syndrome: a randomised prospective cross over study. *J Interv Card Electrophysiol* 2001;5:33-44.
95. Boriani G, Biffi M, Padeletti L, et al. Effects of consistent atrial pacing and atrial rate stabilization - two pacing algorithms to suppress recurrent paroxysmal atrial fibrillation in brady-tachy syndrome. *Eur Heart J Suppl* 2001;3(Suppl P):P7-P15.
96. Carlson MD, Ip J, Messenger J, et al.; Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT) Investigators. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:627-33.
97. Savelieva I, Camm AJ. The results of pacing trials for the prevention and termination of atrial tachyarrhythmias: is there any evidence of therapeutic breakthrough? *J Interv Card Electrophysiol* 2003;8:103-15.
98. Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, et al. Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. *Am Heart J* 2001;142:1047-55.
99. Ricci R, Santini M, Padeletti L, et al. Atrial tachyarrhythmia recurrence temporal patterns in bradycardia patients implanted with antitachycardia pacemakers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:44-51.
100. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al.; Mode Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-7.
101. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;111:240-3.
102. Mabo P, Paul V, Jung W, Clementy J, Bouhour A, Daubert JC. Biatial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention: the SYNBIAPACE study [abstract]. *Eur Heart J* 1999;20(Suppl):4.
103. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, et al.; DAPPAF Investigators. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1140-50.
104. Padeletti L, Porciani MC, Michelucci A, et al. Interatrial septum pacing: a new approach to prevent recurrent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1999;3:35-43.
105. Bailin SJ, Adler S, Giudici M. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmann's bundle: results of a multicenter randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:912-7.
106. Spurrell RA, Nathan AW, Camm AJ. Clinical experience with implantable scanning tachycardia reversion pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984;7(6 Pt 2):1296-300.
107. Peters RW, Scheinman MM, Morady F, Jacobson L. Long-term management of recurrent paroxysmal tachycardia by cardiac burst pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985;8:35-44.
108. Hii JTY, Mitchell B, Duff HJ, Wyse DG, Gillis AM. Comparison of atrial overdrive pacing with and without extrastimuli for termination of atrial flutter. *Am J Cardiol* 1992;70:463-7.
109. Mehra R, Mongeon L. Termination of atrial tachyarrhythmias by pacing techniques. In: Santini M, ed. *Progress in clinical pacing*. Armonk, NY: Futura Publishing, 1996:491-502.
110. Paladino W, Bahu M, Knight BP, et al. Failure of single- and multisite high-frequency atrial pacing to terminate atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;80:226-7.
111. Israel CW, Ehrlich JR, Gronefeld G, et al. Prevalence, characteristics and clinical implications of regular atrial tachyarrhythmias in patients with atrial fibrillation: insights from a study using a new implantable device. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:355-63.
112. Ricci R, Pignalberi C, Disertori M, et al. Antitachycardia pacing therapy to treat spontaneous atrial tachyarrhythmias: the 7250 Dual Defibrillator Italian Registry. *Eur Heart J Suppl* 2001;3(Suppl P):P25-P32.
113. Gold MR, Sulke N, Schwartzman DS, Mehra R, Euler DE; Worldwide Jewel AF-Only Investigators. Clinical experience with a dual-chamber implantable cardioverter defibrillator to treat atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1247-53.
114. Boriani G, Padeletti L, Santini M, et al. Predictors of atrial antitachycardia pacing efficacy in patients affected by brady-tachy form of sick sinus syndrome and implanted with a DDDR device. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:714-23.
115. Padeletti L, Purerfellner H, Adler S, et al. Atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial fibrillation: ASPECT Study results [abstract]. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;24:687.
116. Lee MA, Weachter R, Pollak S, et al.; ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1926-32.
117. Gillis AM, Koehler J, Morck M, Mehra R, Hettrick DA. High atrial antitachycardia pacing therapy efficacy is associated with a reduction in atrial tachyarrhythmia burden in a subset of patients with sinus node dysfunction and paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:791-6.
118. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, et al. DDD(R)-pacing, but not AAI(R)-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: tissue-Doppler and 3D echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison. *Europace* 2008;10:127-33.
119. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al.; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.
120. Andersen HR, Nielsen JC, Bloch Thomsen PE, et al. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 1998;98:1315-21.
121. Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. Programming a fixed long atrioventricular delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Europace* 1999;1:113-20.
122. Mayumi H, Kohno H, Yasui H, Kawachi Y, Tokunaga K. Use of automatic mode change between DDD and AAI to facilitate native atrioventricular conduction in patients with sick sinus syndrome or transient atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19(11 Pt 2):1740-7.
123. Melzer C, Sowelam S, Sheldon TJ, et al. Reduction of right ventricular pacing in patients with sinus node dysfunction using an enhanced search AV algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:521-7.
124. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al.; Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction (SAVE PACE) Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;357:1000-8.
125. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-44.
126. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrilla-

- tion and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(2 Pt 1):343-8.
127. Jensen SJ, Bergfeldt L, Rosenqvist M. Long-term follow-up of patients treated by radiofrequency ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18(9 Pt 1):1609-14.
 128. Simantirakis EN, Vardakis KE, Kochiadakis GE, et al. Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1013-8.
 129. Bradley DJ, Shen WK. Atrioventricular junction ablation combined with either right ventricular pacing or cardiac resynchronization therapy for atrial fibrillation: the need for large-scale randomized trials. *Heart Rhythm* 2007;4:224-32.
 130. Brignole M. Neurally-mediated syncope. *Ital Heart J* 2005;6:249-55.
 131. Sarzi Braga S, Manni R, Pedretti RF. Laughter-induced syncope. *Lancet* 2005;366:426.
 132. Brignole M, Croci F, Menozzi C, et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2053-9.
 133. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;106:1684-9.
 134. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R, Williams T, Sutton R. Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by head-up 60 degrees tilt. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:13-9.
 135. Sra J, Jazayeri MR, Avital B, et al. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med* 1993;328:1085-90.
 136. Petersen ME, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, Ingram A, Williams T, Sutton R. Permanent pacing for cardio-inhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994;71:274-81.
 137. el-Bedawi KM, Wahbha MA, Hainsworth R. Cardiac pacing does not improve orthostatic tolerance in patients with vasovagal syncope. *Clin Auton Res* 1994;4:233-7.
 138. Benditt DG, Petersen M, Lurie KG, Grubb BP, Sutton R. Cardiac pacing for prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Intern Med* 1995;122:204-9.
 139. Benditt DG, Sutton R, Gammage M, et al.; Rate-Drop Response Investigators Group. Rate-drop response cardiac pacing for vasovagal syncope. *J Interv Card Electrophysiol* 1999;3:27-33.
 140. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS): a randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16-20.
 141. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102:294-9.
 142. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, et al.; Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-7.
 143. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al.; VPS II Investigators. Pacemaker therapy for the prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized study. *JAMA* 2003;289:2224-9.
 144. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al.; Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The Vasovagal Syncope and Pacing Trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741-8.
 145. Sud S, Massel D, Klein GJ, et al. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. *Am J Med* 2007;120:54-62.
 146. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace* 2007;9:312-8.
 147. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al.; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:1085-92.
 148. Brignole M. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE 3): pacemaker therapy for patients with asystolic neurally-mediated syncope: rationale and study design. *Europace* 2007;9:25-30.
 149. Thomas JE. Hyperactive carotid sinus reflex and carotid sinus syncope. *Mayo Clin Proc* 1969;44:127-39.
 150. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1039-43.
 151. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace* 2007;9:932-6.
 152. Menozzi C, Brignole M, Lolli G, et al. Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol* 1993;72:1152-5.
 153. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Ventricular and dual chamber pacing for treatment of carotid sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12(4 Pt 1):582-90.
 154. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Carotid sinus massage, eyeball compression, and head-up tilt test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects. *Am Heart J* 1991;122:1644-51.
 155. Michaelsson M, Engle M. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972;4:85-101.
 156. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658-66.
 157. Eronen M, Heikkilä P, Teramo K. Congenital complete heart block in the fetus: hemodynamic features, antenatal treatment, and outcome in six cases. *Pediatr Cardiol* 2001;22:385-92.
 158. Buyon JP, Clancy RM. Autoantibody-associated congenital heart block: TGFbeta and the road to scar. *Autoimmun Rev* 2005;4:1-7.
 159. Frohn-Mulder IM, Meilof JF, Szatmari A, Stewart PA, Swaak TJ, Hess J. Clinical significance of maternal anti-Ro/SS-A antibodies in children with isolated heart block. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1677-81.
 160. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:130-7.
 161. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:238-42.
 162. Karpawich PP. Chronic right ventricular pacing and cardiac per-

- formance: the pediatric perspective. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27(6 Pt 2):844-9.
163. Tantengco MV, Thomas LR, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2093-100.
 164. Janousek J, Vojtovic P, Chaloupecky V, et al. Hemodynamically optimized temporary cardiac pacing after surgery for congenital heart defects. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1250-9.
 165. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1372-7.
 166. Janousek J, Tomek V, Chaloupecky V, Gebauer AR. Dilated cardiomyopathy associated with dual-chamber pacing in infants: improvement through either left ventricular cardiac resynchronization or programming the pacemaker off allowing intrinsic normal conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:470-4.
 167. Balmer C, Fasnacht M, Rahn M, Molinari L, Bauersfeld U. Long-term follow-up of children with congenital complete atrioventricular heart block and the impact of pacemaker therapy. *Europace* 2002;4:345-9.
 168. Eronen M. Long-term outcome of children with complete heart block diagnosed after the newborn period. *Pediatr Cardiol* 2001;22:133-7.
 169. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med* 1987;316:835-9.
 170. Gillette PC, Zeigler VL, Winslow AT, Kratz JM. Cardiac pacing in neonates, infants, and preschool children. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15(11 Pt 2):2046-9.
 171. Friedman RA, Fenrich AL, Kertesz NJ. Congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1681-8.
 172. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life: a prospective study. *Circulation* 1995;92:442-9.
 173. Bruckheimer E, Berul CI, Kopf GS, et al. Late recovery of surgically-induced atrioventricular block in patients with congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2002;6:191-5.
 174. Batra AS, Wells WJ, Hinoki KW, Stanton RA, Silka MJ. Late recovery of atrioventricular conduction after pacemaker implantation for complete heart block associated with surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1291-3.
 175. Shah MJ, Neghme R, Carboni M, Murphy JD. Endocardial atrial pacing lead implantation and midterm follow-up in young patients with sinus node dysfunction after the Fontan procedure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:949-54.
 176. Rao V, Williams WVG, Hamilton RH, Williams MG, Goldman BS, Gow RM. Trends in pediatric cardiac pacing. *Can J Cardiol* 1995;11:993-9.
 177. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:194-201.
 178. Silka MJ, Manwill JR, Kron J, McNulty JH. Bradycardia-mediated tachyarrhythmias in congenital heart disease and responses to chronic pacing at physiologic rates. *Am J Cardiol* 1990;65:488-93.
 179. Gillette P, Zeigler VL, Case CL, Harold M, Buckles DS. Atrial antitachycardia pacing in children and young adults. *Am Heart J* 1991;122(3 Pt 1):844-9.
 180. Rhodes LA, Walsh EP, Gamble WJ, Triedman JK, Saul JP. Benefits and potential risks of atrial antitachycardia pacing after repair of congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18(5 Pt 1): 1005-16.
 181. Batra AS, Epstein D, Silka MJ. The clinical course of acquired complete heart block in children with acute myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2003;24:495-7.
 182. Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated with pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1645-52.
 183. Fang W, Huang CC, Chu HS, Chen CJ, Lu CS, Wang CC. Childhood-onset autosomal-dominant limb-girdle muscular dystrophy with cardiac conduction block. *Muscle Nerve* 1997;20:286-92.
 184. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-e121.
 185. Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati E, Schwartz PJ, Robinson JL. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. *Circulation* 1991;84:1524-9.
 186. Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, et al. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT-syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:1405-11.
 187. Fortescue EB, Berul CI, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Alexander ME. Patient, procedural, and hardware factors associated with pacemaker lead failures in pediatrics and congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2004;1:150-9.
 188. Sachweh JS, Vazquez-Jimenez JF, Schöndube FA, et al. Twenty years experience with pediatric pacing: epicardial and transvenous stimulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:455-61.
 189. Villain E, Martelli H, Bonnet D, Iserin L, Butera G, Kachaner J. Characteristics and results of epicardial pacing in neonates and infants. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:2052-6.
 190. Thomson JDR, Blackburn ME, Van Doorn C, Nicholls A, Watterson KG. Pacing activity, patient and leads survival over 20 years of permanent epicardial pacing in children. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1366-70.
 191. Kammeraad JA, Rosenthal E, Bostock J, Rogers J, Sreeram N. Endocardial pacemaker implantation in infants weighing ≤ 10 kilograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1466-74.
 192. Molina JE, Dunnigan AC, Crosson JE. Implantation of transvenous pacemakers in infants and small children. *Ann Thorac Surg* 1995;59:689-94.
 193. Horenstein MS, Karpawich PP. Pacemaker syndrome in the young: do children need dual chamber as the initial pacing mode? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:600-5.
 194. Rosenthal E, Bostock J. VDD pacing in children with congenital complete heart block: advantages of a single pass lead. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(8 Pt 2):2102-6.
 195. Valsangiacomo E, Molinari L, Rahn-Schönbeck MR, Bauersfeld U. DDD pacing mode survival in children with a dual-chamber pacemaker. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1931-4.
 196. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998;19:1063-9.
 197. SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI study. *Eur Heart J* 1997;18:1457-64.
 198. Achilli A, Patruno N, Pontillo D, Sassara M. La terapia di resincronizzazione cardiaca per il trattamento dello scompenso cardiaco. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:445-56.
 199. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Woo-

- ley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.
200. Kass DA. Cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(Suppl 1):S35-S41.
201. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.
202. Wiggers CJ. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925;73:346-78.
203. Freedman RA, Yock PG, Echt DS, Popp RL. Effect of variation in PQ interval on patterns of atrioventricular valve motion and flow in patients with normal ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:595-602.
204. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1991;66:443-7.
205. Takeshita A, Basta LL, Kioschos JM. Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance. *Am J Med* 1974;56:251-5.
206. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;53:163-70.
207. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-8.
208. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:147-52.
209. Rosanio S, Schwarz ER, Ahmad M, et al. Benefits, unresolved questions, and technical issues of cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:710-7.
210. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
211. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567-73.
212. Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash IG, et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation* 2003;107:28-31.
213. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053-9.
214. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-e235.
215. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-7.
216. Toussaint JF, Lavergne T, Ollitrat J, et al. Biventricular pacing in severe heart failure patients reverses electromechanical dyssynchronization from apex to base. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(11 Pt 2):1731-4.
217. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-9.
218. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al.; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
219. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al.; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
220. McAlister F, Ezekowitz J, Wiebe N, et al. Cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. *Evid Rep Technol Assess* 2004;106:1-8.
221. Kadish A, Mehra M. Heart failure devices: implantable cardioverter-defibrillators and biventricular pacing therapy. *Circulation* 2005;111:3327-35.
222. Achtelik M, Bocchiardo M, Trappe HJ, et al.; VENTAK CHF/CON-TAK CD Clinical Investigation Study Group. Performance of a new steroid-eluting coronary sinus lead designed for left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(11 Pt 2):1741-3.
223. Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, et al.; PATH-CHF II Study Group. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II study. *Am J Cardiol* 2000;86:138K-143K.
224. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
225. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
226. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006;27:2682-8.
227. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-40.
228. Lam SK, Owen A. Combined resynchronization and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;335:925.
229. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928-32.
230. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, et al.; CARE-HF Investigators. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:699-705.
231. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580-6.
232. Strickberger SA, Conti J, Daoud ED, et al. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;111:2146-50.
233. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left

- ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864-8.
234. Resynchronization therapy helps in NYHA class 2 and RV-paced patients, says retrospective study. March 23, 2004. <http://www.theheart.org/article/219823.do> [accessed February 17, 2011].
235. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38.
236. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al.; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-43.
237. Daubert JC, Gold MR, Abraham WT, et al.; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837-46.
238. Dickstein K, Bogale N, Priori S, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J* 2009;30: 2450-60.
239. Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2009;103:1578-85.
240. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;89:54-60.
241. Achilli A, Sassara M, Ficoli S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2117-24.
242. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2243-50.
243. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2251-7.
244. Jeevanantham V, Zareba W, Navaneethan S, et al. Meta-analysis on effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with narrow QRS complex. *Cardiol J* 2008;15:230-6.
245. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al.; RethinQ Study Investigators. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461-71.
246. Niazi I, Leon AR, Niazi I, Hermann K, et al. Chronic evaluation of CRT in narrow QRS patients with mechanical dyssynchrony from a multicenter study: ESTEEM-CRT [abstract]. *Heart Rhythm* 2008;5:S23-S24.
247. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008;117: 2608-16.
248. Holzmeister J, Hurlimann D, Steffel J, Ruschitzka F. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:49-56.
249. Cardiac Resynchronization Therapy (CRT)-Narrow-dp/dt-Study (CRT-Narrow). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00821938> [accessed February 17, 2011].
250. Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (EARTH). <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00901212> [accessed February 17, 2011].
251. Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C, et al.; Italian Network on Congestive Heart Failure. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian network on congestive heart failure (IN-CHF database). *Eur Heart J* 2002;23:1692-8.
252. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
253. Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:2568-77.
254. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1506-9.
255. Leclercq C, Victor F, Alonso C, et al. Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:1154-6, A9.
256. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-7.
257. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-63.
258. Daoud E, Doshi R, Yellow C, et al. Ablate and pace in cardiac resynchronization therapy for patients with reduced ejection fraction: sub-analysis of PAVE study [abstract]. *Heart Rhythm* 2004;1(Suppl):S59.
259. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1252-7.
260. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:734-43.
261. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1239-46.
262. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, et al.; Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1644-52.
263. Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM, et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace* 2008;10:809-15.
264. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355-60.
265. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008;94:879-83.
266. Gasparini M, Steinberg JS, Arshad A, et al. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial

- fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. *Eur Heart J* 2010;31:976-83.
267. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
 268. Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1933-43.
 269. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. New York, NY: WB Saunders, 1997:742-79.
 270. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980;303:322-4.
 271. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
 272. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302.
 273. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54.
 274. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071-8.
 275. Botto GL, Proclemer A, Luzi M, Ruffa F, Gorgoglione MG, Ferrari G. Primary prevention of sudden cardiac death: indications for cardioverter-defibrillator implantation. *Ital Heart J* 2005;6:210-5.
 276. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
 277. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Un-sustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
 278. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
 279. Moss AJ, Fadd Y, Zareba W, Cannom DS, Hall WJ; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Research Group. Survival benefit with an implanted defibrillator in relation to mortality risk in chronic coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001;88:516-20.
 280. Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, et al.; Multicenter UnSustained Tachycardia Trial Investigators. Effect of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Circulation* 2002;106:2694-9.
 281. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
 282. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al.; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
 283. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al.; IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427-36.
 284. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8.
 285. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al.; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-12.
 286. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al.; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
 287. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
 288. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874-9.
 289. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010;12:1564-70.
 290. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, et al. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Intern Med* 2007;147:251-62.
 291. Boriani G, Diemberger I, Valzania C, et al. Role of drugs and devices in patients at risk of sudden death. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:575-94.
 292. Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:452-8.
 293. Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1056-62.
 294. Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, Follath F, Burckhardt D. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1711-8.
 295. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:667-74.
 296. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:675-82.
 297. Stevenson WG, Friedman PL, Kocovic D, Sager PT, Saxon LA, Pavri B. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:308-14.

298. Saksena S, Gielchinsky I, Tullo NG. Argon laser ablation of malignant ventricular tachycardia associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;64:1298-304.
299. Epstein AE, Miles WM, Benditt DG, et al. Personal and public safety issues related to arrhythmias that may affect consciousness: implications for regulation and physician recommendations. A medical/scientific statement from the American Heart Association and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;94:1147-66.
300. Anderson JL, Hallstrom AP, Epstein AE, et al. Design and results of the antiarrhythmics vs implantable defibrillators (AVID) registry. *The AVID Investigators*. *Circulation* 1999;99:1692-9.
301. Strickerberger SA, Benson DW, Biaggioni I, et al. AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:473-84.
302. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084-91.
303. Corrado D, Calkins H, Link MS, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;122:1144-52.
304. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1512-20.
305. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart* 2000;83:588-95.
306. Wichter T, Paul M, Wollmann C, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 2004;109:1503-8.
307. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
308. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002;105:73-8.
309. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al.; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002;106:2514-9.
310. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-70.
311. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121:635-43.
312. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099-140.
313. Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:169-76.
314. Schwartz PJ. Management of long QT syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:346-51.
315. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2291-300.
316. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616-23.
317. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, Scheinman MM. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999;100:2431-6.
318. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:337-41.
319. Crotti L, Taravelli E, Girardengo G, Schwartz PJ. Congenital short QT syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2010;10:86-95.
320. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet* 2008;372:750-63.
321. Gallagher MM, Magliano G, Yap YG, et al. Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest half centile in 12 012 apparently healthy persons. *Am J Cardiol* 2006;98:933-5.
322. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004;109:2394-7.
323. Hong K, Piper DR, Diaz-Valdecantos A, et al. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc Res* 2005;68:433-40.
324. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005;96:800-7.
325. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1494-9.
326. Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachyarrhythmias in children. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:93-5.
327. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512-9.
328. Reid DS, Tynan M, Braidwood L, Fitzgerald GR. Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography. *Br Heart J* 1975;37:339-44.
329. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196-200.
330. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:485-90.
331. Postma AV, Denjoy I, Hoortje TM, et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002;91:e21-e26.
332. Nam GB, Burashnikov A, Antzelevitch C. Cellular mechanisms underlying the development of catecholaminergic ventricular tachycardia. *Circulation* 2005;111:2727-33.
333. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molec-

- ular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69-74.
334. Cerrone M, Napolitano C, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a paradigm to understand mechanisms of arrhythmias associated to impaired Ca^{2+} regulation. *Heart Rhythm* 2009;6:1652-9.
335. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003;89:66-70.
336. Swan H, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RyR2 mutations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:162-6.
337. Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007;4:1149-54.
338. Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009;15:380-3.
339. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008;358:2024-9.
340. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-73.
341. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-713.
342. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405-12.
343. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-8.
344. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:445-56.
345. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabò P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778-85.
346. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119:1703-10.
347. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873-9.
348. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
349. Autore C, Bernabò P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1076-80.
350. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1561-7.
351. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1369-74.
352. Jung W, Luderitz B. Should all candidates for ICD therapy receive a dual chamber system? *J Interv Card Electrophysiol* 1999;3:203-6.
353. Proclemer A, Santomauro M, Bongiorno MG, et al. Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori. *Bollettino periodico* 2009. *GIAC* 2010;13:163-92.
354. Barold HS, Newby KH, Tomassoni G, Kearney M, Brandon J, Natale A. Prospective evaluation of new and old criteria to discriminate between supraventricular and ventricular tachycardia in implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1347-55.
355. Swerdlow CD, Chen PS, Kass RM, Allard JR, Peter CT. Discrimination of ventricular tachycardia from sinus tachycardia and atrial fibrillation in a tiered-therapy cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1342-55.
356. Neuzner J, Pitschner HF, Schlepper M. Programmable VT detection enhancements in implantable cardioverter defibrillator therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18(3 Pt 2):539-47.
357. Sadoul N, Jung W, Jordaens L, et al.; Defender I and II Clinical Trials Investigators. Diagnostic performance of a dual-chamber cardioverter defibrillator programmed with nominal settings: a European prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:25-32.
358. Friedman PA, McClelland RL, Bamlet WR, et al. Dual-chamber versus single-chamber detection enhancements for implantable defibrillator rhythm diagnosis: the detect supraventricular tachycardia study. *Circulation* 2006;113:2871-9.
359. Glikson M, Swerdlow CD, Gurevitz OT, et al. Optimal combination of discriminators for differentiating ventricular from supraventricular tachycardia by dual-chamber defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:732-9.
360. Wilkoff BL, Kuhlkamp V, Volosin K, et al. Critical analysis of dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator arrhythmia detection: results and technical considerations. *Circulation* 2001;103:381-6.
361. Korte T, Jung W, Wolpert C, et al. A new classification algorithm for discrimination of ventricular from supraventricular tachycardia in a dual chamber implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:70-3.
362. Hintringer F, Schwarzacher S, Eibl G, Pachinger O. Inappropriate detection of supraventricular arrhythmias by implantable dual chamber defibrillators: a comparison of four different algorithms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:835-41.
363. Deisenhofer I, Kolb C, Ndrepepa G, et al. Do current dual chamber cardioverter defibrillators have advantages over conventional single chamber cardioverter defibrillators in reducing inappropriate therapies? A randomized, prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:134-42.
364. Weretka S, Becker R, Hilbel T, et al. Far-field R wave oversensing in a dual chamber arrhythmia management device: predisposing factors and practical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24(8 Pt 1):1240-6.
365. Hesselson AB, Parsonnet V, Bernstein AD, Bonavita GJ. Deleterious effect of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: the hidden benefits of dual-chamber pacing. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1542-9.
366. Frielingsdorf J, Deseo T, Gerber AE, Bertel O. A comparison of quality-of-life in patients with dual chamber pacemakers and individually programmed atrioventricular delays. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1147-54.
367. Harper GR, Pina IL, Kutalek SP. Intrinsic conduction maximizes car-

- diopulmonary performance in patients with dual chamber pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14(11 Pt 2):1787-91.
368. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J* 2001;142:881-96.
369. Olshansky B, Day JD, Moore S, et al. Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter-defibrillator? Results of the INTRINSIC RV (Inhibition of Unnecessary RV Pacing With AVSH in ICDs) study. *Circulation* 2007;115:9-16.
370. Almendral J, Arribas F, Wolpert C, et al.; DATAS Steering Committee; DATAS Writing Committee; DATAS Investigators. Dual-chamber defibrillators reduce clinically significant adverse events compared with single-chamber devices: results from the DATAS (Dual chamber and Atrial Tachyarrhythmias Adverse events Study) trial. *Europace* 2008;10:528-35.
371. Quesada A, Botto G, Erdogan A, et al.; PreFER MVP Investigators. Managed ventricular pacing vs conventional dual-chamber pacing for elective replacements: the PreFER MVP study: clinical background, rationale, and design. *Europace* 2008;10:321-6.
372. Schmitt C, Montero M, Melicherck J. Significance of supraventricular tachyarrhythmias in patients with implanted pacing cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17(3 Pt 1):295-302.
373. Grimm W, Flores BF, Marchlinski FE. Electrocardiographically documented unnecessary, spontaneous shocks in 241 patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15(11 Pt 1):1667-73.
374. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Schwartzman D, Pre-minger M. Benefits and lessons learned from stored electrogram information in implantable defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6(10 Pt 1):832-51.
375. Pinski SL, Yao Q, Epstein AE, et al. Determinants of outcome in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) study registry. *Am Heart J* 2000;139:804-13.
376. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;158:229-34.
377. Ricci R, Pignalberi C, Disertori M, et al. Efficacy of a dual chamber defibrillator with atrial antitachycardia functions in treating spontaneous atrial tachyarrhythmias in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 2002;23:1471-9.
378. Schwartzman D, Gold M, Quesada A, Koehler JL, Mehra R, Euler DE; Worldwide Jewel AF-Only Investigators. Serial evaluation of atrial tachyarrhythmia burden and frequency after implantation of a dual-chamber cardioverter-defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:708-13.
379. Friedman PA, Dijkman B, Warman EN, et al.; Atrial therapies reduce atrial arrhythmia burden in defibrillator patients. *Circulation* 2001;104:1023-8.
380. Ricci RP, Quesada A, Almendral J, et al.; DATAS Study Investigators. Dual-chamber implantable cardioverter defibrillators reduce clinical adverse events related to atrial fibrillation when compared with single-chamber defibrillators: a subanalysis of the DATAS trial. *Europace* 2009;11:587-93.
381. Saeed M, Neason CG, Razavi M, et al. Programming anti-tachycardia pacing for primary prevention in patients with implantable cardioverter defibrillators: results from the PROVE trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1349-54.
382. Santini M, Lunati M, Defaye P, et al. Prospective multicenter randomized trial of fast ventricular tachycardia termination by prolonged versus conventional anti-tachyarrhythmia burst pacing in implantable cardioverter-defibrillator patients-Atp DeliVery for pAiNless ICD thErapy (ADVANCE-D) Trial results. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;27:127-35.
383. Wathen MS, Sweeney MO, DeGroot PJ, et al.; PainFREE Investigators. Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:796-801.
384. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, et al.; PainFREE Rx II Investigators. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004;110:2591-6.
385. Sivagangabalan G, Eshoo S, Eipper VE, Thiagalingam A, Kovoor P. Discriminatory therapy for very fast ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1095-9.
386. Schaumann A, von zur Muhlen F, Herse B, Gonska BD, Kreuzer H. Empirical versus tested antitachycardia pacing in implantable cardioverter defibrillators: a prospective study including 200 patients. *Circulation* 1998;97:66-74.
387. Wilkoff BL, Ousdigian KT, Sterns LD, Wang ZJ, Wilson RD, Morgan JM; EMPIRIC Trial Investigators. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators: results from the prospective randomized multicenter EMPIRIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:330-9.
388. Gasparini M, Menozzi C, Proclemer A, et al. A simplified biventricular defibrillator with fixed long detection intervals reduces implantable cardioverter defibrillator (ICD) interventions and heart failure hospitalizations in patients with non-ischaemic cardiomyopathy implanted for primary prevention: the RELEVANT [Role of long detection window programming in patients with Left Ventricular Ar dysfunction, Non-ischemic eTiology in primary prevention treated with a biventricular ICD] study. *Eur Heart J* 2009;30:2758-67.
389. Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, et al.; PREPARE Study Investigators. Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients: results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:541-50.
390. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, et al.; MADIT II Investigators. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1357-65.
391. Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al.; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261-7.
392. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, et al.; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2002;105:2741-5.
393. Krahn AD, Klein GJ, Norris C, Yee R. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing. *Circulation* 1995;92:1819-24.
394. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Reveal Investigators. *Circulation* 1999;99:406-10.
395. Boersma L, Mont L, Sionis A, Garcia E, Brugada J. Value of the implantable loop recorder for the management of patients with unexplained syncope. *Europace* 2004;6:70-6.
396. Lombardi F, Calosso E, Mascioli G, et al. Utility of implantable loop recorder (Reveal Plus) in the diagnosis of unexplained syncope. *Europace* 2005;7:19-24.
397. Pierre B, Fauchier L, Breard L, Marie O, Poret P, Babuty D. Im-

- plantable loop recorder for recurrent syncope: influence of cardiac conduction abnormalities showing up on resting electrocardiogram and of underlying cardiac disease on follow-up developments. *Europace* 2008;10:477-81.
398. Solano A, Menozzi C, Maggi R, et al. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop-recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:1116-9.
399. Donateo P, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:93-8.
400. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al.; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:2232-9.
401. Krahn A, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized Assessment of Syncope Trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46-51.
402. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006;27:351-6.
403. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M; OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio) Study Investigators. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J* 2003;24:811-9.
404. Sheldon R, Rose S. Components of clinical trials for vasovagal syncope. *Europace* 2001;3:233-40.
405. Weber BE, Kapoor WN. Evaluation and outcomes of patients with palpitations. *Am J Med* 1996;100:138-48.
406. Brignole M. Indications and utility of external loop recorders. *e-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice* 2008;7(5). <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume7/Pages/vol7n5.aspx> [accessed February 21, 2011].
407. Giada F, Gulizia M, Francese M, et al. Recurrent unexplained palpitations (RUP) study: comparison of implantable loop recorder versus conventional diagnostic strategy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1951-6.
408. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al.; Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385-94.
409. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47-52.
410. Patten M, Maas R, Bauer P, Luderitz B, et al.; SOPAT Investigators. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias - results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004;25:1395-404.
411. Arya A, Piorkowski C, Sommer P, Kottkamp H, Hindricks G. Clinical implications of various follow up strategies after catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:458-62.
412. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112:307-13.
413. Botto GL, Padeletti L, Santini M, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:241-8.
414. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006;3:1445-52.
415. Mant J, Fitzmaurice DA, Hobbs FD, et al. Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial. *BMJ* 2007;335:380.
416. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, et al.; XPECT Trial Investigators. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:141-7.
417. Elijovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:185-9.
418. Sinha AM, Diener HC, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale. *Am Heart J* 2010;160:36-41.e1.
419. Chowdhury FA, Nashef L, Elwes RD. Misdiagnosis in epilepsy: a review and recognition of diagnostic uncertainty. *Eur J Neurol* 2008;15:1034-42.
420. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181-4.
421. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004;364:2212-9.
422. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, et al.; Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction Study Group. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:689-98.
423. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006;114:2317-24.
424. Sarkozy A, Bousy T, Kourgiannides G, et al. Long-term follow-up of prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2007;28:334-44.
425. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007;28:2126-33.
426. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:329-37.
427. Dello Russo A, Demartino G, Messano L, et al. Sudden cardiac death in Steinert muscular dystrophy: preliminary results of the RAMYD study. *Ital Heart J* 2004;5(Suppl 1):203S-208S.