



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO**

DIPARTIMENTO DELL' EMERGENZA E DEI TRAPIANTO D'ORGANI

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN:

MEDICINA E PATOLOGIA SPERIMENTALE E FORENSE

INDIRIZZO:

SCIENZE MEDICHE SPERIMENTALI APPLICATE ALLA CLINICA

Presidente: Prof. Stefano FAVALE

DOTTORATO DI RICERCA XXVII CICLO

TESI DI DOTTORATO

Settore scientifico Disciplinare MED/11

**APPLICAZIONE CLINICA DELLE NUOVE
TECNOLOGIE IN ELETTROFISIOLOGIA CARDIACA:
DAI NUOVI DEVICES ALLA GESTIONE IN REMOTO
DEI PAZIENTI AFFETTI DA SCOMPENSO CARDIACO
CRONICO**

Dottorando: Dott. Vincenzo Ezio SANTOBUONO

Coordinatore: Ch.mo Prof. Stefano FAVALE

Supervisore: Ch.mo Prof. Stefano FAVALE

ESAME FINALE 2015

INDICE

INTRODUZIONE	Pag. 1
SCOMPENSO CARDIACO	Pag. 1
• Definizione	Pag. 1
• Incidenza e Prevalenza	Pag. 3
• Morbilità e mortalità	Pag. 5
• Eziologia e fisiopatologia	Pag. 7
VALUTAZIONE PROGNOSTICA	Pag. 16
• Stratificazione del rischio di progressione dello scompenso cardiaco	Pag. 17
• Stratificazione del rischio aritmico	Pag. 27
• Il nuovo approccio alla stratificazione del rischio aritmico in base all'indicazione all'impianto del cardiovertitore-defibrillatore impiantabile (ICD)	Pag. 29
• La terapia di resincronizzazione cardiaca (ICD-CRT) nel paziente affetto da scompenso cardiaco cronico	Pag. 35
• Limiti dell'attuale stratificazione del rischio aritmico e delle attuali indicazioni all'impianto dell' ICD	Pag. 39
UNA GESTIONE INTEGRATA PER LA CURA DELLO SCOMPENSO	Pag. 41

• Ruolo della struttura ospedaliera	Pag. 42
• Le Heart Failure Units	Pag. 45
• Il ricovero in regime di Day-Hospital (DH): La normativa regionale	Pag. 49
PERCORSI ASSISTENZIALI IN UN MODELLO DI GESTIONE INTEGRATA	Pag. 51
• Il paziente con scompenso cardiaco avanzato	Pag. 52
NUOVE TECNOLOGIE IN ELETTROFISIOLOGIA CARDIACA	Pag. 56
• Novità nel trattamento delle tachiaritmie:	Pag. 56
○ Il defibrillatore impiantabile sottocutaneo “leadless” (S-ICD)	Pag. 56
○ I mini-ICD	Pag. 60
• Novità nella terapia della resincronizzazione cardiaca (CRT)	Pag. 62
○ Algoritmo Adaptive CRT	Pag. 62
○ Algoritmo SonR	Pag. 69
○ Tecnologia multi-point-pacing (MPP)	Pag. 78
• Compatibilità tra dispositivi impiantabili e risonanza magnetica (MRI)	Pag. 82
• Loop recorder “iniettabile”: Reveal Linq	Pag. 87
LA TELEMEDICINA	Pag. 97

• La sicurezza dei dati	Pag. 99
• L'attribuzione dei ruoli	Pag.100
• Iniziative in ambito Europeo	Pag.101
IL CONTROLLO REMOTO DEI DISPOSITIVI IMPIANTABILI	Pag.102
• Le tecnologie di telemonitoraggio disponibili	Pag.107
• Compatibilità con i sistemi di archiviazione elettronica	Pag.111
• Affidabilità dei sistemi di trasmissione dati e interferenze con altri sistemi di telecomunicazione	Pag.112
• Tutela dei dati personali e legge sulla privacy: La normativa	Pag.115
• Informativa e consenso dell'interessato	Pag.115
IL MONITORAGGIO REMOTO: CAMPI DI APPLICAZIONE	Pag.116
• Il monitoraggio remoto nella gestione degli “advisories e recall”	Pag.116
• Il monitoraggio remoto nella gestione delle tachiaritmie sopraventricolari	Pag.121
• Il monitoraggio remoto nella gestione delle tachiaritmie ventricolari	Pag.123
• Il monitoraggio remoto nello scompenso cardiaco cronico	Pag.127

IL MONITORAGGIO REMOTO: ACCETTAZIONE E COMPLIANCE DEL PAZIENTE	Pag.132
• Considerazioni generali	Pag.132
• Sistemi non wireless	Pag.133
• Sistemi wireless	Pag.135
IL MODELLO ORGANIZZATIVO	Pag.140
RESPONSABILITÀ E ASPETTI MEDICO-LEGALI	Pag.144
• Considerazioni generali	Pag.144
• I soggetti responsabili	Pag.144
• Considerazioni finali	Pag.148
SCOPO DELLO STUDIO	Pag.151
MATERIALI E METODI	Pag.152
• Popolazione di studio	Pag.154
• Protocollo di studio	Pag.155
• Follow-up	Pag.155
RISULTATI	Pag.156
DISCUSSIONE	Pag.158
CONCLUSIONI	Pag.161
BIBLIOGRAFIA	Pag.163

INTRODUZIONE

SCOMPENSO CARDIACO

Definizione

Lo scompenso cardiaco (SC) per la crescente prevalenza, sta divenendo uno dei problemi più importanti della medicina contemporanea¹.

Sebbene sia una patologia comune, non è ancora stata formulata una definizione di SC universalmente accettata.

Le linee guida dell'ACC/AHA definiscono lo SC come *una sindrome clinica complessa, conseguente a danno miocardico, condizionante una significativa riduzione della capacità di riempimento o di svuotamento del ventricolo, con incapacità del sistema cardiovascolare di soddisfare le esigenze metaboliche dei vari organi*².

In altri termini il cuore non è in grado di pompare un volume ematico adeguato al fabbisogno metabolico dell'organismo, in presenza di normali pressioni di riempimento e di un normale ritorno venoso.

La diagnosi di scompenso cardiaco è basata sulla valutazione clinica, che si fonda sulla storia clinica, l'esame fisico e su appropriate indagini strumentali³.

In particolare la Società Europea di Cardiologia ha adottato i seguenti

criteri di diagnosi di SC⁴:

- 1) Presenza di sintomi tipici di SC a riposo o durante sforzo;
- 2) Evidenza obiettiva di disfunzione cardiaca a riposo;
- 3) Risposta positiva al trattamento per lo scompenso (nel caso in cui la diagnosi sia dubbia);

I primi due punti devono essere sempre presenti.

Tra i criteri utili per la diagnosi di insufficienza cardiaca vi sono quelli forniti dal Framingham study⁵, distinti in criteri maggiori (dispnea parossistica notturna, distensione delle vene del collo, rantoli, cardiomegalia, edema polmonare acuto, ritmo di galoppo, III tono, pressione venosa centrale > 16 cm H₂O, tempo di circolo ≥ 25 s, reflusso epato – giugulare, congestione viscerale o cardiomegalia all'autopsia, perdita di peso $\geq 4,5$ Kg in 5 giorni in risposta al trattamento) e criteri minori (edema bilaterale alle caviglie, tosse notturna, dispnea per attività ordinarie, epatomegalia, versamento pleurico, diminuzione della capacità vitale per un terzo del valore massimo registrato, tachicardia).

È importante distinguere la disfunzione cardiaca dallo scompenso cardiaco cronico (SCC) o insufficienza cardiaca cronica. Una disfunzione cardiaca è conseguente ad una compromissione della funzione sistolica e/o ad alterazione della compliance diastolica del ventricolo in assenza di

sintomatologia; al contrario, lo SCC è una sindrome clinica contraddistinta da una disfunzione cardiaca a riposo e da un corredo di segni e sintomi secondari alle complesse risposte cardiocircolatorie poste in essere nel tentativo di compensare la disfunzione stessa⁶.

La disfunzione miocardica è il più delle volte, ma non sempre e non solo, la causa dello scompenso cardiaco: anche un'anomala o eccessiva ritenzione di acqua e sali o anomalie di alcune componenti della circolazione possono essere responsabili dell'inadeguatezza della portata cardiaca, con scompenso circolatorio.

Ne deriva che insufficienza miocardica, scompenso cardiaco e insufficienza circolatoria non sono sinonimi; l'insufficienza miocardica inevitabilmente porta verso lo scompenso, ma l'inverso non necessariamente è vero, fino a giungere all'apparente paradosso dello scompenso ad alta portata⁷.

Incidenza e Prevalenza

Lo SC è uno dei maggiori problemi di salute pubblica nei Paesi Industrializzati: questo aspetto è sottolineato dal frequente riscontro nella pratica clinica e dalla prognosi infausta correlata.

Si stima che negli Stati Uniti 4,7 milioni di persone (dati del NHANES III) siano affette da scompenso cardiaco e si calcola che nel mondo siano 15

milioni^{5,8}.

Nella sola Europa sono affette da SC almeno dieci milioni di persone: l'età media della popolazione affetta è di 74 anni⁶.

In Italia l'incidenza dello SC è di circa 87000 nuovi casi all'anno (0.1% - 0.2%), con una prevalenza di 600000 soggetti (0.3% - 2%).

Queste cifre non sono definitive, se si considera che la mortalità globale dipendente da eventi cardiovascolari è in fase di riduzione e che la prognosi dei pazienti affetti da SC è, sia pur lievemente, migliorata⁹. Del resto la percentuale di anziani nei Paesi Occidentali è in costante aumento per cui, in virtù della maggiore aspettativa di vita della popolazione e dei trattamenti per la cardiopatia ischemica sempre più efficaci, è lecito prevedere un aumento di frequenza della patologia negli anni futuri¹⁰.

Lo studio di Framingham fornisce i dati più completi sull'epidemiologia dello SC e su come si siano modificate nel tempo alcune sue caratteristiche¹¹⁻¹².

I punti fondamentali¹³ dello studio sono:

- a) L'incremento della prevalenza dello SC è legato all'aumento dell'età media della popolazione esaminata, passando dall'1% nella decade 50 – 59 anni, al 10% fra gli 80 – 89 anni.
- b) L'incidenza, in tutte le fasce d'età esaminate, è maggiore nel sesso

maschile.

- c) Ipertensione arteriosa e insufficienza coronarica risultano essere le cause più frequenti e importanti di SC.

È possibile pertanto affermare che si è verificato un progressivo declino dell'ipertensione arteriosa e delle malattie valvolari (soprattutto della malattia reumatica) quali cause di scompenso cardiaco¹², pur mantenendo l'ipertensione arteriosa un importante ruolo eziologico nello SC con funzione sistolica ventricolare sinistra conservata.

Al contrario incrementa la prevalenza di diabete nei pazienti con SC: lo studio di Framingham riporta un incremento di circa il 20% per decade¹².

Nei Paesi Industrializzati sembrerebbe essere la malattia coronarica, da sola o in combinazione con l'ipertensione, la causa di SC più frequente.

In particolare, la malattia coronarica è la responsabile più frequente dello SC con funzione sistolica ventricolare sinistra ridotta^{14,18}.

Altra causa frequente di SC sono le cardiomiopatie, soprattutto la cardiomiopatia dilatativa.

Morbilità e mortalità

Una volta clinicamente manifesto, lo SC ha una elevata morbilità e mortalità, nonostante i continui progressi conseguiti in campo

farmacologico, con l'utilizzo di nuove classi di farmaci in grado di prolungare la sopravvivenza.

La probabilità cumulativa di sopravvivenza ad un anno è dell'85%, con importanti differenze in base alla classe funzionale NYHA (classe I, II: 90% - 95%; classe III: 80% - 90%; classe IV: 50% - 70%).

Nello studio di Framingham il 33% delle donne e il 37% dei maschi risultano deceduti entro il II anno dalla diagnosi. A 6 anni dalla diagnosi la mortalità sale al 67% e all'82% rispettivamente, percentuali 4 volte maggiori di quelle della popolazione generale di pari età. Inoltre circa il 30% dei pazienti deceduti risultava essere mancato improvvisamente¹³.

In Italia si stima una mortalità annuale superiore al 15%, che nei pazienti più gravi (classe NYHA III – IV) raggiunge rispettivamente il 28.4% e il 36.7%. Data l'elevata morbidità e mortalità, il peso dell'insufficienza cardiaca nel costo globale della sanità è rilevante. La spesa per le ospedalizzazioni rappresenta, in particolare, i due terzi del costo per lo SC: per tale motivo è auspicabile conseguire, accanto al prolungamento della sopravvivenza, anche la riduzione del numero di ospedalizzazioni.

Tale traguardo garantirebbe, oltre al miglioramento della qualità di vita del paziente, anche l'ottimizzazione delle risorse sanitarie.

Pertanto l'attuale indirizzo degli studi è rivolto al conseguimento di una

migliore stratificazione prognostica dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, al fine di garantire una più efficace gestione terapeutica, una migliore pianificazione della frequenza dei controlli e una riduzione del numero di riacutizzazioni/ospedalizzazioni.

Eziologia e Fisiopatologia

L'insufficienza cardiaca di pompa riconosce 3 cause principali:

1. Insufficienza secondaria a sovraccarico pressorio o volumetrico o ad alterazioni meccaniche;
2. Insufficienza secondaria ad alterazioni miocardiche;
3. Insufficienza secondaria a disturbi del ritmo o a disturbi della conduzione.

A seguito di un lieve danno del ventricolo sinistro si attivano processi di riparazione e di rimodellamento che possono dar luogo ad una risposta ipertrofica e, qualora questa non sia sufficiente, ad una modesta dilatazione del ventricolo. Grazie a questi meccanismi di compenso iniziale, il cuore riesce a soddisfare le esigenze metaboliche dell'organismo, per cui i sintomi in questa fase sono assenti²¹.

In pazienti con scompenso cardiaco lieve la pressione telediastolica ventricolare e la gittata cardiaca possono essere normali in condizioni

basali, ma la pressione telediastolica raggiunge spesso valori nettamente elevati in condizioni di stress, come uno sforzo fisico oppure un aumento del postcarico; anche l'incremento della gittata cardiaca risulta essere inadeguata rispetto all'aumento del consumo di ossigeno indotto dallo stress.

Nei pazienti con insufficienza ventricolare più grave sia la pressione protodiastolica che la pressione telediastolica possono essere elevate anche in condizioni basali. L'elevata pressione diastolica ventricolare sinistra è responsabile sia dell'innalzamento delle pressioni nelle vene e nei capillari polmonari, sia della dispnea che deriva dalle alterazioni della compliance polmonare dovuta alla congestione e all'edema polmonare.

Prima di raggiungere a tale stadio dello scompenso, l'organismo ha già fatto ricorso a vari meccanismi di compenso, che tuttavia si sono mostrati incapaci di mantenere la portata cardiaca su livelli adeguati.

Sono stati formulati diversi modelli fisiopatologici, a complessità crescente, per la spiegazione dei fini meccanismi alla base dello scompenso cardiaco.

L'attenzione dei clinici si è focalizzata inizialmente sul problema dell'eccessiva ritenzione idro – salina, provocata da alterazioni della vascolarizzazione renale, per cui è stato avanzato il cosiddetto *modello cardio – renale*. Secondo questo modello l'insufficienza cardiaca è

secondaria ad una eccessiva ritenzione di sali ed acqua, causata dall'ipoperfusione renale conseguente alla ridotta gittata cardiaca. L'attivazione del sistema renina – angiotensina – aldosterone è la diretta conseguenza dell'ipoperfusione renale: il fine di questo sistema è quello di determinare l'aumento della componente idroelettrolitica del volume ematico. In particolare l'aldosterone incrementa nettamente il riassorbimento di sodio a livello del tubulo distale e del dotto collettore renale. Se l'ipoperfusione persiste nel tempo, si viene a realizzare uno stimolo ipossico, che induce la produzione di eritropoietina da parte dell'apparato iuxta – glomerulare renale, con conseguente incremento della componente corpuscolata del sangue per l'aumentata produzione di globuli rossi. Il modello cardio – renale rende ragione dell'impiego dei diuretici nel trattamento dell'insufficienza cardiaca²².

Successivamente, lo sviluppo di metodiche per l'effettuazione di misurazioni emodinamiche ha portato alla formulazione del *modello cardio – vascolare o emodinamico* ²²⁻²⁴. Apparve evidente, infatti, che lo scompenso cardiaco è associato ad una riduzione dell'output cardiaco per deficit della capacità di pompa e ad una vasocostrizione periferica, indotta dall'attivazione simpatica secondaria alla ridotta gittata cardiaca. Tale vasocostrizione ha come fine quello di ridistribuire la portata cardiaca

favorendo i distretti cerebrale e coronarico, nei quali è mantenuto un flusso normale, a scapito di altri come quello muscolare scheletrico, epatosplancnico e renale. Questo meccanismo è finalisticamente teso a mantenere il flusso a organi vitali nonostante il calo della portata cardiaca²⁵.

Il modello cardio – vascolare rappresenta la base per l'uso dei farmaci inotropi positivi in associazione ai vasodilatatori arteriolari e venosi: l'obiettivo è aumentare la contrattilità cardiaca e ridurre *l'after – load* ed il *pre – load*, in modo tale da migliorare gittata cardiaca e lavoro cardiaco.

La pratica clinica ha tuttavia ridimensionato la reale validità sia del modello cardio – renale che del modello cardio – vascolare, in quanto entrambi i modelli si sono dimostrati incapaci di spiegare l'inesorabile progressione della malattia; inoltre le strategie terapeutiche adottate sulla base delle conoscenze acquisite ed interpretate alla luce dei due modelli erano incapaci di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con insufficienza cardiaca moderata o severa^{26,27}.

Per tale motivo, agli inizi degli anni '90, è stato proposto il **modello neuro - ormonale**: tale modello spiega efficacemente, anche se in maniera non del tutto completa, lo sviluppo dell'insufficienza cardiaca.

Secondo la teoria neuro – ormonale, la riduzione della gittata cardiaca, imputabile al deficit di pompa, determina l'attivazione di diversi

meccanismi, i quali inizialmente hanno una funzione compensatoria, destinata al mantenimento di una adeguata perfusione degli organi vitali, ma a lungo andare condizionano una serie di anomalie fisiopatologiche deleterie.

I meccanismi di compenso sono rappresentati da:

1. precoce attivazione del Sistema Nervoso Simpatico^{22, 28 - 30};
2. attivazione del sistema RAA e del sistema arginino – vasopressina con ritenzione idrosalina^{22, 28 - 30};
3. secrezione di molecole ad azione vasodilatatrice: peptidi natriuretici, PG (PGE2, PGI2), NO^{22, 29,30}.

La prolungata attivazione di questi meccanismi di compenso conduce ad un danno secondario cardiaco con peggioramento della performance cardiaca e l'instaurarsi del rimodellamento ventricolare.

Il sistema simpatico adrenergico, il sistema RAA, la produzione di vasopressina e di endotelina contribuiscono alla progressione dello scompenso cardiaco attraverso la vasocostrizione periferica, la ritenzione idrosalina e attraverso l'induzione di ipertrofia e iperplasia cellulare.

Il risultato finale di questa serie di eventi è la comparsa della sintomatologia tipica dell'insufficienza cardiaca.

In conclusione, in presenza di insufficienza cardiaca lieve, i meccanismi di

compenso sono spesso in grado di riportare a livelli normali o quasi la pressione arteriosa, la perfusione degli organi e la gittata cardiaca in condizioni basali e anche durante sforzo modesto. Quando l'insufficienza è lieve, grazie a questi meccanismi compensatori i sintomi o le alterazioni a livello degli organi possono essere scarsi o addirittura assenti.

Tuttavia spesso, molti dei sintomi e delle alterazioni organiche, anche mortali, che si verificano in pazienti con scompenso cardiaco sono le conseguenze di un compenso eccessivo da parte di questi stessi meccanismi.

La validità di questo modello è dimostrata da numerose evidenze cliniche quali:

1. il fenotipo dell'insufficienza cardiaca è costante nonostante l'eziologia sia variabile, perché la progressione della malattia è legata ai sistemi biologicamente attivi sopramenzionati²⁸;
2. l'uso di ACE – inibitori e beta – bloccanti, antagonisti neuro – ormonali, migliora la capacità funzionale e la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco e rallenta la progressione della malattia^{19,20,29,33};
3. in modelli sperimentali, concentrazioni di neuro – ormoni rilevanti dal punto di vista fisiopatologico sono in grado di mimare alcuni

aspetti del fenotipo dell'insufficienza cardiaca^{19,34}.

Nonostante i numerosi punti di forza, anche il modello neuro – ormonale non riesce a spiegare in modo completo la progressione dello scompenso cardiaco¹⁹. Tale progressione è caratterizzata da modificazioni miocardiche prodotte dalla perdita dei miociti per necrosi o apoptosi.

La necrosi si verifica nel corso di processi patologici, quali flogosi severa o ischemia grave e prolungata, e si accompagna al rilascio di mediatori chemiotattici in grado di favorire la comparsa di infiltrati di polimorfonucleati.

Modelli sperimentali hanno dimostrato che la necrosi miocitaria può essere indotta da un'eccessiva stimolazione del miocita da parte di neuro – ormoni, quali noradrenalina^{19,35}, angiotensina II ed endotelina^{19,34}, prodotti in eccesso in corso di insufficienza cardiaca.

La fibrosi si instaura sotto l'azione degli stessi stimoli^{19,36-38}. Nell'insufficienza cardiaca si sviluppa una fibrosi perivascolare (con deposizione di collagene intorno ai vasi sanguigni intramiocardici) ed una sostituzione fibrotica (con eccessiva deposizione di fibrille collagene al posto dei miociti persi).

La fibrosi è un ottimo substrato per lo sviluppo di aritmie ed è in grado di spiegare la progressiva disfunzione contrattile che si verifica

nell'insufficienza cardiaca, così come l'irrigidimento delle pareti cardiache e la ridotta compliance ventricolare.

Non riesce, tuttavia, a spiegare due eventi importanti che caratterizzano il rimodellamento cardiaco: la progressiva dilatazione del ventricolo sinistro ed il concomitante assottigliamento della sua parete.

L'International Forum on Cardiac Remodeling (Atlanta 1998) ha definito il rimodellamento cardiaco come “il prodotto di cambiamenti nelle caratteristiche genetiche, molecolari, cellulari e interstiziali dovuti a danno miocardico di qualsiasi origine, che induce marcate variazioni nelle dimensioni, nella forma e nella funzione contrattile cardiaca”⁴².

Per spiegare la progressiva dilatazione del ventricolo sinistro ed il progressivo assottigliamento della parete ventricolare sono state chiamate in causa le metalloproteinasi, enzimi collagenolitici^{19,39-41} responsabili di una continua degradazione della matrice extracellulare.

Tali enzimi vengono attivati dal TNF e altre citochine nonché da fattori di crescita espressi nell'insufficienza cardiaca e sono sotto il controllo di inibitori tissutali delle metalloproteinasi.

In sintesi, i meccanismi del rimodellamento ventricolare sinistro non solo costituiscono una risposta d'organo terminale a condizioni persistenti nel tempo, quale l'esposizione tossica a stimolazioni neurormonali, ma

contribuiscono in maniera indipendente alla progressione dello scompenso cardiaco (superamento del modello neuroormonale)^{42,43}.

VALUTAZIONE PROGNOSTICA

I tassi di mortalità dello scompenso cardiaco a 5 anni sono paragonabili a quelli delle malattie neoplastiche maligne^{44,45}: la causa del decesso è rappresentata da scompenso cardiaco progressivo e da morte improvvisa.

Il paziente, infatti, nonostante la terapia medica ottimizzata, spesso va incontro ad un progressivo deterioramento della funzione contrattile con aggravamento sintomatologico, clinico e funzionale.

In una percentuale inferiore di casi, invece, la causa del decesso è la morte improvvisa aritmica, non preceduta da segni o sintomi di scadimento della funzione di pompa.

Numerosi studi hanno messo in evidenza una tendenza alla maggiore evenienza percentuale di morte improvvisa nelle fasi precoci dello SC e di morte per progressione dello scompenso nelle fasi tardive^{46,47}.

Da una revisione della letteratura⁴⁸ si evince che la morte improvvisa è la causa del decesso nel 50% - 80% dei pazienti in classe NYHA II, ma solo nel 5% - 30% dei pazienti in classe IV.

La previsione del tipo di morte costituisce un problema tuttora aperto e attualmente non vi sono evidenze specifiche a riguardo dei predittori di rischio di morte aritmica.

Confrontando i tassi di mortalità pubblicati in letteratura emerge chiaramente l'evidenza che tanto più severo è lo scompenso tanto più infausta è la prognosi; i problemi si pongono tuttavia nel momento in cui da questo principio generale si vuole giungere ad una migliore e più precisa definizione di quali siano gli indicatori prognostici più attendibili.

Stratificazione del rischio di progressione dello scompenso cardiaco

Sono molteplici i parametri di stratificazione prognostica per lo SCC: alcuni sono puramente descrittivi di una certa situazione, altri hanno una più rilevante valenza prognostica, altri ancora presentano caratteristiche utili ai fini decisionali e terapeutici.

L'ideale sarebbe identificare indicatori di significato prognostico indipendenti, dotati di elevata riproducibilità e che mantengano validità anche in correlazione con *end – points* quali mortalità e ospedalizzazioni, al fine di poter prevedere le possibili riacutizzazioni prima che se ne manifestino segni e sintomi predominanti.

Parametri demografici ed eziologici

Età avanzata e sesso maschile sono predittori indipendenti di mortalità.

Lo studio CIBIS II ha evidenziato che il sesso femminile rappresenta un

fattore predittivo indipendente di sopravvivenza; gli studi SOLVD, SAVE e CONSENSUS II, tuttavia, hanno prospettato una risposta meno efficace delle donne alla terapia con ACE-inibitori^{29, 49-51}.

Per quanto concerne l'eziologia, diversi studi hanno sottolineato la maggiore mortalità nei pazienti affetti da disfunzioni ventricolari secondarie a cardiopatia ischemica⁵²⁻⁵⁴.

La presenza di diabete mellito tra i fattori di rischio sembra esercitare un impatto sfavorevole⁴⁵.

Parametri clinici

La prognosi del paziente con scompenso cardiaco è direttamente correlata con la sua capacità funzionale.

Esistono diversi metodi di stima della capacità funzionale del paziente.

Il metodo più semplice e tradizionale è la classificazione funzionale secondo la New York Heart Association (NYHA): questa classificazione suddivide i pazienti in 4 classi sulla base della gravità e dell'intensità della dispnea avvertita in concomitanza agli sforzi fisici.

La classificazione NYHA permette di identificare con precisione il sottogruppo di pazienti a mortalità più elevata (IV classe NYHA, con sintomatologia presente anche a riposo), mentre scarse sono le informazioni prognostiche nei pazienti in classi NYHA più basse⁵².

I limiti sono nell'essere una classificazione basata esclusivamente su dati soggettivi, dell'esaminatore e del paziente, e dal non consentire alcuna distinzione eziologica dei pazienti. Pertanto la valutazione dei pazienti con la classificazione NYHA è semplice e facile, ma soggettiva e non obiettivabile in senso quantitativo. Inoltre l'accuratezza e la riproducibilità è bassa. Di provata valenza prognostica e di facile ed elevata riproducibilità sono una frequenza cardiaca persistentemente elevata, sia a riposo sia durante sforzo, e valori bassi di pressione arteriosa sistolica.

Parametri funzionali

L'uso di metodi oggettivi rappresentati dal test da sforzo tradizionale e dal test cardiopolmonare nasce dalla necessità di obiettivare il grado di inabilità prodotto dalla malattia e di stabilire criteri di riferimento per la valutazione prognostica e per il controllo dell'efficacia della terapia. Questi obiettivi acquisiscono importanza maggiore nei pazienti nei quali il grado di inabilità è variabile.

Esiste una correlazione tra mortalità e durata totale di esercizio⁵².

Il Test Cardiopolmonare da sforzo, con analisi dei gas respiratori, del consumo di ossigeno e della soglia anaerobia, consente una valutazione funzionale ritenuta oggettiva, riproducibile e sicura. In particolare il consumo di O₂ (VO₂ di picco) quando il paziente esegue uno sforzo

veramente massimale, è l'indice migliore della funzione cardiaca globale, in quanto equivale al prodotto della portata cardiaca per la differenza arterovenosa di O_2 massimale. In altri termini è un indice attendibile della portata cardiaca e quindi della riserva cardiopolmonare. Il VO_2 di picco appare ridotto nei soggetti con disfunzione ventricolare sinistra sia sintomatica che asintomatica e nei pazienti con disfunzione diastolica e funzione sistolica conservata⁵⁵. Il VO_2 di picco si è dimostrato inoltre un ottimo indice prognostico a breve termine, in quanto il deterioramento precede spesso il peggioramento clinico⁵⁶⁻⁵⁹.

Weber e Tanichi hanno proposto una classificazione della gravità dello scompenso in base ai risultati del test da sforzo cardiopolmonare:

- 1) Classe A (scompenso lieve): $VO_2 \text{ max} > 20 \text{ ml/min/kg}$;
- 2) Classe B (scompenso lieve – moderato): $VO_2 \text{ max}$ compreso tra 16 e 20 ml/min/kg ;
- 3) Classe C (scompenso moderato – grave): $VO_2 \text{ max}$ compreso tra 10 e 16 ml/min/kg ;
- 4) Classe D (scompenso grave): $VO_2 \text{ max} < 10 \text{ ml/min/Kg}$

Il monitoraggio dei gas respiratori durante test da sforzo è utile per l'identificazione della soglia anaerobica, ovvero del livello di sforzo in corrispondenza del quale il rifornimento di O_2 ai muscoli diviene

insufficiente e inizia la glicolisi anaerobica con produzione di lattato e conseguente acidosi metabolica.

Il raggiungimento della soglia anaerobica testimonia che l'interruzione dello sforzo non è riconducibile a fattori quali il dolore muscolare, l'insufficienza respiratoria o la scarsa motivazione del paziente, ma è dovuto al sistema cardiovascolare.

La soglia anaerobica si identifica tra il 50% e il 60% del VO_2 di picco nel soggetto sano, mentre nello SC si colloca più precocemente, intorno al 40%. È bene sottolineare che la risposta allo sforzo è determinata, in prima istanza, dalla portata cardiaca sotto sforzo, anche se intervengono molti altri fattori, compresi gli adattamenti nei muscoli scheletrici e nel letto vascolare periferico; non deve sorprendere pertanto il rinvenimento di una buona capacità funzionale in alcuni soggetti aventi una marcata compromissione funzionale del ventricolo sinistro e viceversa.

Nei pazienti inabili all'esercizio fisico, la misurazione della distanza percorsa al Six Minutes Walking Test rappresenta una valida alternativa.

Durante il percorso il paziente può rallentare il passo o fermarsi temporaneamente. È stato dimostrato che la distanza percorsa nei 6 minuti è correlata con il VO_2 di picco.

Nello studio SOLVD il Six Minutes Walking Test ha presentato un valore

prognostico indipendente per la mortalità e la morbidità. I pazienti capaci di percorrere una distanza compresa tra i 425 e i 550 metri hanno uno scompenso lieve, quelli in grado di percorrere una distanza compresa tra i 150 e i 425 metri uno scompenso moderato, mentre una distanza percorsa inferiore a 150 metri è espressione di uno scompenso grave⁶⁰.

Parametri biochimici

I livelli plasmatici di catecolamine e peptidi natriuretici, marker di attivazione neurormonale, risultano dotati di significato prognostico. Tuttavia la grande variabilità dei livelli plasmatici di norepinefrina, sensibili a molteplici situazioni anche di origine non cardiaca, ne limita l'impiego come affidabile indice prognostico⁶¹⁻⁶⁴.

Al contrario, il BNP (Brain Natriuretic Peptide), che mantiene tale denominazione nonostante sia stata ampiamente dimostrata la produzione principalmente a livello dei miocardiociti ventricolari, ha dimostrato di possedere un'importante potere diagnostico, utile nella identificazione, nell'ambito dei pazienti dispnoici che giungono in PS, di quelli in cui la dispnea è di origine cardiogena (valori di BNP > 400 pg/ml). Il BNP ha anche potere prognostico e di conseguenza è utile come guida nel follow – up e nella gestione terapeutica.

L'espressione del peptide varia soprattutto in relazione al grado di tensione

e stress parietale del ventricolo sinistro: i principali fattori che ne influenzano l'espressione sono quindi l'ipertrofia miocardica, la fibrosi, la disfunzione diastolica, l'aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, le modificazioni strutturali e geometriche del cuore secondarie ai processi di rimodellamento (che alterano la compliance ventricolare), ma anche fattori neuromonali implicati nella fisiopatologia dello SCC, quali innanzitutto l'attivazione del sistema RAA.

I livelli plasmatici dei peptidi natriuretici correlano in maniera affidabile con i valori della pressione di incuneamento capillare polmonare e della pressione telediastolica ventricolare sinistra nonché con la classe funzionale NYHA e lo stato di attivazione neuromonale del paziente.

È possibile descrivere infatti un andamento parallelo della pressione di incuneamento polmonare, durante monitoraggio invasivo, e della concentrazione del BNP misurata ogni due ore in pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca acuta⁶⁵.

Inoltre, valutata al momento del ricovero, la concentrazione del BNP era predittiva di eventi cardio – vascolari in un follow-up di 6 mesi⁶⁶; infine il BNP, confrontato con altri marker di attivazione neuromonale, quali norepinefrina, angiotensina II, endotelina, ANP, è il migliore indicatore di mortalità e morbidità sia nei pazienti in classe NYHA avanzata sia in quelli

paucisintomatici⁶⁷⁻⁶⁹.

Altri parametri valutabili con un semplice prelievo ematico, sono l'iponatremia, l'aumento dei livelli di creatininemia e bilirubinemia, l'anemia: sono tutti parametri aventi significato prognostico sfavorevole a lungo termine.

Parametri emodinamici

Nello scompenso cardiaco la funzione ventricolare sinistra è considerata la determinante prognostica principale e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS o FE) rappresenta di conseguenza il più utilizzato parametro di riferimento.

La FE consente di diagnosticare una disfunzione sistolica e consente la differenziazione tra disfunzione sistolica e diastolica, nonostante la sua dipendenza dal carico e i suoi limiti di valutazione legati all'acquisizione delle immagini. In condizioni di normalità il ventricolo sinistro espelle più della metà del volume telediastolico, motivo per cui i valori normali di FE si attestano intorno al 60% (limite inferiore nella norma è il 55%).

Normalmente la FE è calcolata attraverso l'ecocardiografia in B – dimensionale col metodo della sommazione dei dischi (regola di Simpson). Il pregio di tale metodo è quello di non richiedere assunzioni teoriche sulla

forma del ventricolo e di poter essere utilizzato anche in presenza di importanti alterazioni della geometria ventricolare o in presenza di aneurismi. In pratica, grazie agli algoritmi presenti nel software applicativo di tutti gli apparecchi, il calcolo è effettuato sulle immagini in telesistole e telediastole.

L'ecocardiografia rappresenta pertanto un supporto indispensabile per la corretta diagnosi di scompenso: l'esame non si limita alla valutazione della sola funzione sistolica e diastolica, ma consente di studiare la morfologia e i parametri camerale, la cinetica segmentaria del ventricolo, la morfologia e la funzione delle valvole e le pressioni polmonari.

Un valore ridotto di FE in condizioni basali riflette una contrattilità ventricolare depressa già a riposo. La mortalità è strettamente connessa con la FE: una riduzione della FE superiore al 5% a distanza di un anno si associa ad una mortalità quasi doppia⁷⁰.

Nello studio VheFT-1 i pazienti con FE inferiore al valore medio del 28% presentavano una mortalità annua pari al 22%, mentre quelli con FE superiore al valore medio del 28% risultavano avere una mortalità ridotta al 13%⁵³.

È bene sottolineare che il valore di FE ottenuto con le indagini ecografiche deve essere sempre valutato alla luce della patologia di base.

Nell'insufficienza mitralica si può avere una sovrastima della FE a causa della frazione di rigurgito più o meno importante in relazione alla gravità del vizio valvolare.

Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica i valori di FE compresi fra 40% e 50%, anche se ridotti, non paiono avere rilevante peso clinico⁷¹; al contrario gli stessi valori assumono un importante significato nelle cardiopatie dilatative secondarie a valvulopatia mitralica o aortica.

Gran parte della capacità prognostica della FEVS risulta essere persa nelle forme avanzate di SCC in cui la funzione ventricolare sinistra è marcatamente e uniformemente depressa^{72,73}.

Nei pazienti con scompenso cardiaco la gravità della sintomatologia e la capacità funzionale risultano essere meglio correlate con i parametri di funzione diastolica piuttosto che quelli di funzione sistolica.

I parametri di funzione sistolica sono:

- FE
- Frazione di accorciamento (FA)
- Velocità media di accorciamento del diametro interno o di accorciamento circonferenziale delle fibre (V_{CF} media).
- Gittata Cardiaca (GC)
- Distanza E – SIV

La frazione di accorciamento è la percentuale di accorciamento del diametro telediastolico ventricolare: il valore limite inferiore è 28%.

La distanza E – SIV è la distanza che intercorre tra il punto di massimo spostamento anteriore del lembo anteriore mitralico (punto E) e il punto di massima escursione posteriore del setto interventricolare (SIV).

Tale distanza incrementa nei ventricoli dilatati: il valore normale è uguale o inferiore a 5mm. Valori superiori a 7 mm indicano una FE inferiore al 45%.

Stratificazione del rischio aritmico

La stratificazione del rischio di Morte Cardiaca Improvvisa nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico risulta particolarmente difficoltosa, risentendo di numerosi fattori quali: il rimodellamento strutturale ed elettrico del miocardio, la differente eziologia dello scompenso, la classe funzionale del paziente, la terapia medica.

Inoltre, non sempre è possibile accertare l'origine aritmica della morte, come ad esempio nei pazienti deceduti durante registrazione telemetrica in regime di ricovero.

La definizione di Morte Improvvisa (MI) è: un decesso inaspettato che insorge entro un'ora dall'inizio dei sintomi in pazienti con o senza cardiopatia nota e comunque in modo inaspettato.

Meccanismi della morte improvvisa nello scompenso cardiaco

Nella popolazione generale la maggior parte dei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco presenta una malattia coronarica come substrato anatomico.

Nell'ambito dei pazienti con SC da cardiopatia ischemica, le tachiaritmie ventricolari maligne (TVS, FV) sono responsabili di MI nel 70% - 80% dei casi⁷⁴. Tali aritmie possono essere dovute a circuiti di rientro secondari alla presenza di una cicatrice infartuale o dipendere da una recidiva ischemica.

Se consideriamo invece pazienti con SC di origine non ischemica le possibili cause di MI possono essere diverse.

In un gruppo di pazienti^{75,76} ospedalizzati per SC di varia origine, con arresto cardiaco inaspettato durante registrazione telemetrica, il ritmo iniziale dell'arresto cardiaco era una TV o una FV nel 52% dei casi (63% in quelli con pregresso IMA), mentre nel rimanente 48% era presente una bradiaritmia od una dissociazione elettromeccanica. Nel 47% dei casi esorditi come TV e nel 67% di quelli esorditi come bradiaritmia l'aritmia fu etichettata come primaria, perché non fu identificata alcuna causa scatenante. Negli altri casi erano identificabili una varietà di potenziali cause aritmogene, quali una recidiva ischemica, embolia polmonare, torsione di punta da ipopotassemia o da farmaci.

Altri fattori favorenti le aritmie nei pazienti scompensati possono essere l'ipertono simpatico e le eventuali turbe ionico – metaboliche (ipopotassemia, ipomagnesemia), spesso favorite dallo stesso trattamento farmacologico, o l'effetto proaritmico dei farmaci⁷⁵.

Inoltre le modificazioni strutturali indotte dai fenomeni di “remodeling”, dall'ipertrofia, dallo “stretch” cronico, risultano di per sé aritmogene.

Il nuovo approccio alla stratificazione del rischio aritmico in base all'indicazione all'impianto del cardiovertitore-defibrillatore impiantabile (ICD)

È stato calcolato che negli Stati Uniti ogni anno si verificano 300000 decessi per morte cardiaca improvvisa. Oltre l'80% dei casi di morte cardiaca improvvisa è causata dall'improvvisa insorgenza di una tachicardia ventricolare (TV) che progredisce a fibrillazione ventricolare (FV).

La cessazione spontanea di una FV è improbabile e rara, per cui l'unico fattore importante di sopravvivenza è rappresentato dall'intervallo di tempo che intercorre tra l'esordio dell'aritmia e il primo tentativo di defibrillazione.

Il fine del cardiovertitore defibrillatore impiantabile (ICD) è quello di erogare una scarica elettrica interna entro 10 – 15 secondi dall'insorgenza

dell'aritmia in modo tale da ridurre il ritardo terapeutico in quei soggetti non ospedalizzati a rischio di vita per tachiaritmie ventricolari.

L'intervallo di tempo nel quale agisce il ICD è tale da garantire una probabilità di cardioversione elettrica del 100% circa.

La stratificazione del rischio aritmico negli ultimi anni non si è basata su studi di predittività degli eventi aritmici nei pazienti con scompenso, ma piuttosto su trial multicentrici il cui fine è quello di definire gruppi di pazienti con scompenso cardiaco che possono beneficiare dell'impianto del ICD.

Il ICD è una terapia insuperabile in quanto capace di prevenire la morte cardiaca improvvisa; tuttavia, nonostante la riduzione dell'incidenza di morte improvvisa, la mortalità generale nei soggetti portatori di ICD è abbastanza elevata. La maggioranza degli studi riporta infatti una mortalità a 2 anni del 20% circa.

Esiste una correlazione fra eventi aritmici e progressione dello scompenso: uno studio pubblicato nel 2008 sul *New England Journal of Medicine*⁷⁷ ha valutato l'importanza prognostica degli interventi del ICD nei pazienti con scompenso cardiaco.

Lo studio mostra come nei pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria, l'evenienza di ICD – shock, appropriati o

inappropriati, è associata ad un incremento del rischio di morte da tutte le cause, anche se la più comune causa di morte in tali pazienti è rappresentata dalla progressione dello scompenso cardiaco. Tale correlazione risulta peraltro indipendente da tutte le altre variabili predittive dell'outcome di tali pazienti e si evidenzia sia nel caso di SC ad eziologia ischemica sia nelle forme non ischemiche.

Uno degli aspetti più importanti dello studio è rappresentato dal valore predittivo degli shock inappropriati. Probabilmente in tale categoria di pazienti la presenza di fibrillazione atriale comunque determina un incremento del rischio di morte^{78,79}; inoltre l'effetto inotropo negativo degli shock, soprattutto se multipli, si associa anch'esso a un'aumentata mortalità^{80,81}.

Una prima riflessione indotta da questo studio è che un'attenta valutazione della terapia in atto dovrebbe essere effettuata in caso di ICD – shock; la conclusione più innovativa è tuttavia rappresentata dal superamento della vecchia concezione dicotomica delle due principali cause di morte nello SCC, ovverosia MCI nelle fasi iniziali e progressione dello scompenso nelle fasi tardive.

Al contrario vi è una precisa correlazione tra le due evenienze che possono anche rappresentare l'una la conseguenza dell'altra.

Lo scopo principale di molti studi clinici è quello di definire la popolazione di pazienti a rischio sufficientemente alto da giustificare l'impianto di un ICD in prevenzione primaria.

Va tenuto presente che la maggior parte dei pazienti a rischio per morte cardiaca improvvisa non ha mai avuto precedenti episodi di tachiaritmia ventricolare sostenuta. L'impianto primario di un ICD pertanto ha come obiettivo il trattamento efficace di un primo eventuale episodio di TV protratta o di FV in pazienti senza precedenti anamnestici.

Gli studi più importanti in ambito di prevenzione primaria sono il MADIT, SCD-HeFT e MADIT II.

Nel MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) sono stati arruolati pazienti con pregresso infarto miocardico e disfunzione ventricolare sinistra, con TV o FV provocabile e non sopprimibile: confrontando l'impianto del defibrillatore con la terapia medica convenzionale, lo studio ha dimostrato un aumento di sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad impianto di ICD.

Quindi nei pazienti coronaropatici, con disfunzione ventricolare sinistra, TV spontanea e non protratta e tachiaritmie ventricolari provocabili e protratte il ICD riduce efficacemente il rischio di morte improvvisa e prolunga la sopravvivenza.

Il limite di questo studio risiede nel fatto che, come precedentemente accennato, la maggior parte dei pazienti a rischio per morte cardiaca improvvisa non ha mai avuto precedenti episodi di tachiaritmia ventricolare sostenuta.

Gli studi SCD-HeFT e MADIT II pertanto sono stati disegnati per verificare se il ICD migliora la sopravvivenza di una popolazione di pazienti cardiopatici indipendentemente dalla presenza o assenza di segni di aritmia.

Lo studio MADIT II⁸² ha dimostrato che in pazienti con cardiopatia post-infartuale e FE < 30%, indipendentemente dalla presenza di aritmie ventricolari spontanee o inducibili, l'impianto di ICD in prevenzione primaria comportava una riduzione della mortalità globale del 31%. Il beneficio a breve termine dell'ICD si protrae estendendosi a otto anni con una riduzione complessiva del 34% della mortalità a lungo termine e con 0,52 anni di vita salvati nel follow-up a otto anni⁸³. Il NNT per salvare una vita si riduce da 17 a 8. Il beneficio è influenzato dallo sviluppo dell'insufficienza cardiaca post-arruolamento ed è superiore quando la stimolazione si limita alla stimolazione ventricolare destra di backup. Lo studio SCD-HeFT⁸⁴ ha arruolato una popolazione di 2521 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II (70%) e III (30%), conseguente a

cardiopatia ischemica e cardiomiopia dilatativa non ischemica con uguale frequenza, con FE < 35%. La popolazione è stata assegnata in tre braccia di trattamento: ICD, amiodarone e terapia medica ottimizzata. Dallo studio è emerso che il ICD ha ridotto significativamente la mortalità rispetto al gruppo in terapia convenzionale, mentre la mortalità nel gruppo in terapia con amiodarone è risultata sovrapponibile al gruppo di pazienti in terapia ottimizzata. Inoltre la riduzione della mortalità nei pazienti con CMD era sovrapponibile a quella dei pazienti con cardiopatia ischemica.

Da sottolineare la maggiore efficacia del ICD nei pazienti in classe NYHA II rispetto alla classe NYHA III; questo dato sembra contraddire i risultati del MADIT II, dove il beneficio apportato dal ICD era sovrapponibile nelle diverse classi NYHA.

Per quanto concerne la prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa, tre importanti studi prospettici sul ICD (AVID, CIDS e CASH) hanno dimostrato in modo inequivocabile il miglioramento della sopravvivenza totale nei pazienti a rischio di morte per tachiaritmia ventricolare sottoposti ad impianto del ICD rispetto alla terapia con farmaci antiaritmici (prevalentemente amiodarone).

A seguito di questi studi attualmente il ICD è la terapia di prima scelta nei pazienti sopravvissuti a tachiaritmie ventricolari sintomatiche sostenute.

In sintesi, diversi studi hanno dimostrato l'importanza del ICD nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra; i benefici maggiori si sono registrati nel sottogruppo di pazienti presentanti marker di rischio aritmico (aritmie ventricolari spontanee ed inducibili), indipendentemente dal solo dato della frazione di eiezione.

La terapia di resincronizzazione cardiaca (ICD-CRT) nel paziente affetto da scompenso cardiaco cronico

Gli effetti clinici a lungo termine della terapia con stimolatore biventricolare sono stati valutati in un gran numero di sperimentazioni multicentriche randomizzate confrontando l' utilizzo del pacemaker-CRT (CRT-P) o del defibrillatore cardiovertitore impiantabile-CRT (CRT-D)⁸⁵⁻⁹¹.

La scelta del dispositivo CRT varia notevolmente fra i vari paesi. Sono state recentemente pubblicate diverse meta-analisi⁹²⁻⁹⁵ che suggeriscono che l'opzione più efficace nei pazienti con scompenso cardiaco e bassa frazione di eiezione ventricolare (FEVS) è l' impianto di un dispositivo biventricolare che assicuri terapie per la defibrillazione di aritmie ventricolari minacciose per la vita (CRT-D).

Gli usuali criteri di arruolamento dei pazienti nei vari trial clinici erano: classe funzionale NYHA III o IV nonostante trattamento con terapia

farmacologica ottimale, FEVS $\leq 35\%$, ritmo sinusale e durata del QRS ≥ 120 / ≥ 130 ms.

COMPANION e CARE-HF⁹⁰⁻⁹¹ sono stati trial clinici studiati per esaminare gli effetti della CRT su endpoint primari combinati di morbidità e mortalità.

Nello studio COMPANION, CRT con o senza un ICD, si è assistito ad una riduzione dell'endpoint combinato di mortalità per qualsiasi causa e di riospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35-40%⁹⁰. In CARE-HF, CRT-P abbassato la percentuale di ricoveri non pianificati per peggioramento di scompenso cardiaco del 52%, e il numero di ricoveri non pianificati per eventi cardiovascolari maggiori del 39%⁹¹.

L'effetto è stato significativamente maggiore nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non-ischemica. Queste osservazioni forniscono prove coerenti di un sostanziale, progressivo, e sostenuto effetto di rimodellamento inverso conferito dalla CRT.

Recentemente sono stati pubblicati importanti studi clinici multicentrici randomizzati circa l'efficacia della terapia di resincronizzazione cardiaca nei pazienti oligosintomatici ovvero con classe NYHA I-II; REVERSE, MADIT-CRT, RAFT.

Nello studio REVERSE^{96,97} sono stati arruolati 610 pazienti in terapia

medica ottimale, in classe funzionale NYHA I-II in ritmo sinusale ma con durata del QRS ≥ 120 msec, con FEVS $\leq 40\%$ e diametro tele-diastolico del ventricolo sinistro ≥ 55 mm. I pazienti venivano sottoposti ad impianto di un dispositivo biventricolare con funzione di defibrillatore o no a seconda della indicazione fornite ai pazienti dagli investigatori dei vari centri (solo 15% CRT-P). I pazienti dopo l' impianto venivano assegnati in maniera casuale ad uno dei due bracci dello studio CRT-on o CRT-off. Ad un follow up di 12 mesi sono stati rilevati miglioramenti statisticamente significativi nel braccio di studio (CRT-on) solo in termini di parametri ecocardiografici (endpoint secondario) e non di parametri clinici come una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Inoltre è bene ricordare che però dall' analisi dei dati un follow up esteso a 24 mesi⁹⁷ risultava evidente la conferma di un “*reverse remodeling*” nei pazienti appartenenti al braccio CRT-on e che il tempo per la prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco o la morte per qualsiasi causa fosse nettamente ritardato.

Lo studio MADIT-CRT⁹⁸ è stato progettato per determinare se la terapia CRT-D o con il solo ICD fosse in grado di ridurre la mortalità per tutte le cause o l'insufficienza cardiaca, quale dei due eventi si verifici prima, nei pazienti con sintomi moderati ischemici e non ischemici. La sperimentazione è stata interrotta nel momento in cui è stato chiaro che la

terapia CRT-D aveva superato la soglia dell'endpoint di superiorità.

Nello studio MADIT-CRT i risultati hanno dimostrato chiaramente una notevole riduzione relativa del 34% del rischio di mortalità per tutte le cause o insufficienza cardiaca per la CRT-D rispetto al solo ICD ($p = 0,001$). Inoltre, tale vantaggio era dovuto a una riduzione del 41% del rischio di eventi di insufficienza cardiaca ($p < 0,001$). I vantaggi sono stati simili per entrambi i pazienti ischemici e non ischemici e si è potuto osservare un miglioramento dei volumi ventricolari sinistri e migliori frazioni di eiezione nei pazienti trattati con CRT-D rispetto a quelli trattati con il solo ICD. La riduzione degli eventi di insufficienza cardiaca non ha determinato una riduzione della mortalità complessiva, probabilmente a causa del basso tasso annuo di mortalità previsto del 3% in ogni gruppo di trattamento dovuto al fatto che i pazienti appartenevano alla classe NYHA I o II.

Lo studio RAFT⁹⁹ ha analizzato una popolazione leggermente differente da quella MADIT-CRT, arruolando pazienti in prevenzione primaria e secondaria, in classe NYHA II o III e non solo in ritmo sinusale ma anche in fibrillazione atriale o flutter ma con frequenza ventricolare controllata (< 60 bpm a riposo e < 90 bpm durante 6MWT) e durata del QRS ≥ 120 msec.

Confrontando questi ultimi due studi emergono importanti risultati comuni: i benefici maggiori della CRT si ottengono in quella categoria di pazienti in classe NYHA II, in cui la durata del QRS basale sia > 150 msec e in presenza di BBS (Classe I-A Linee guida ESC 2013). Inoltre i due studi hanno ottenuto risultati simili a riguardo dell' end-point primario combinato morte o ospedalizzazione per scompenso cardiaco con riduzione dell' end-point primario nel braccio CRT statisticamente significativo.

Inoltre dallo studio RAFT emerge in maniera inequivocabile che i pazienti in FA o flutter atriale, se pur con frequenza ventricolare controllata, traggono scarsi benefici dalla CRT, infatti le recenti Linee guida ESC 2013¹⁰⁰ non estendono ai pz in classe NYHA II l'indicazione per la CRT.

Limiti dell'attuale stratificazione del rischio aritmico e delle attuali indicazioni all'impianto dell' ICD

Attualmente le linee guida per l'impianto del ICD in prevenzione primaria fanno riferimento soprattutto alla funzione sistolica del ventricolo sinistro, espressa dalla FEVS, come indicatore prognostico principale, sia per quanto riguarda la cardiopatia post – infartuale che le forme di SCC di origine non ischemica.

La FE offre certamente una stima attendibile della funzione contrattile del

ventricolo sinistro; peraltro è ottenibile attraverso una metodica non invasiva, priva di rischi per il paziente e con relativo basso costo, quale l'ecocardiogramma. Tuttavia tale esame presenta dei limiti, primo tra tutti l'ampia variabilità nella stima della FEVS intra - ed inter – operatore.

Uno studio pubblicato sull'European Heart Journal¹⁰¹ ha dimostrato che le misure ecocardiografiche risultano accurate e riproducibili soprattutto quando effettuate dallo stesso operatore sullo stesso paziente, anche se esiste un certo grado di variabilità intraosservatore ed intrapaziente, mentre il coefficiente di variazione aumenta significativamente quando si confrontano parametri valutati da operatori diversi. Pertanto è necessario tenere in considerazione la variabilità interosservatore, un limite importante dell'ecocardiografia. Altro limite della tecnica ecocardiografica è dato dalla difficoltà di ottenere valutazioni accurate in presenza di condizioni particolari quali: aritmie, insufficienza mitralica, scarsa qualità della finestra acustica.

Infine un approccio basato sulla sola FEVS non consente di stratificare la popolazione con funzione sistolica conservata. Pertanto per evitare di sovrastimare il numero di pazienti candidati all'impianto dell'ICD, bisognerebbe tener conto di altri indicatori di rischio al di là della sola FEVS.

UNA GESTIONE INTEGRATA PER LA CURA DELLO SCOMPENSO

L'epidemiologia, la diagnosi e il trattamento dell' insufficienza cardiaca cronica hanno subito modificazioni significative nell'ultimo decennio e si stima che l'insufficienza cardiaca cronica sia attualmente alla base di un gran numero di ricoveri ospedalieri e visite mediche.

Il crescente numero di pazienti affetti da SC particolarmente nell'età avanzata, e l'esponenziale aumento della spesa sanitaria per questo tipo di patologia, impongono di ridisegnare i percorsi sanitari di cura .

Diverse esperienze di gestione dello SC in tutto il mondo, e più recentemente anche in Italia, si sono basate su nuove modalità di assistenza integrata e di tipo multidisciplinare , spesso servendosi di nuove modalità di comunicazione offerte dalla moderna tecnologia e telemedicina.

Gli studi condotti con modelli di gestione integrata dello SC hanno dimostrato evidenti vantaggi in termini di miglioramento dello stato funzionale e della qualità di vita, di educazione dei pazienti (compresa adesione e capacità di autogestione della terapia), di individuazione precoce dei casi a rischio di instabilizzazione ed, infine, di controllo

della progressione della malattia e di riduzione dei ricoveri ospedalieri.

Questi risultati sono stati confermati in metanalisi eseguite negli ultimi anni sui principali trials randomizzati pubblicati in letteratura.

Peraltro i mutamenti demografici, la migliore aspettanza di vita e l'aumento della prevalenza della cronicità stanno già imponendo a livello istituzionale il reindirizzo del governo clinico delle patologie croniche, dalle strutture ospedaliere, più opportunamente deputate al governo delle patologie acute, verso le cure primarie, cioè verso la medicina generale e le strutture territoriali.

Nel definire una nuova rete gestionale del paziente affetto da SC è opportuno parlare di differenti percorsi di cura, che si caratterizzano in relazione alla severità della malattia e alla presenza di comorbidità, all'età ed al tessuto sociale di riferimento del paziente.

Ruolo della struttura ospedaliera

Se il fulcro dell'assistenza per una patologia cronica come lo SC deve essere prevalentemente di tipo territoriale extraospedaliero, di fondamentale importanza è la definizione di adeguati percorsi diagnostici e terapeutici (PDT) all'interno dell'ospedale e tra

l'ospedale, il territorio e le altre strutture ospedaliere che hanno specifiche competenze.

Nell'ambito della gestione integrata di una patologia cronica come lo SC, dovrebbero essere orientati tutti gli sforzi dell'assistenza per un controllo sistematico e continuativo del paziente, sia a domicilio che in ospedale. Il paziente dovrebbe essere gestito in maniera coordinata e sistematica in tutte le fasi della sua malattia.

I fondamenti per un approccio integrato prevedono che:

1. il centro della rete assistenziale integrata sia il paziente, il quale deve poter sistematicamente individuare referenti sanitari ai diversi livelli del percorso di cura;
2. la responsabilità complessiva delle cure per tutti i pazienti non ospedalizzati sia ricondotta al MMG, con la collaborazione degli altri operatori sanitari coinvolti, secondo il loro ruolo e responsabilità, e con il fine ultimo della migliore qualità di cura;
3. lo specialista ospedaliero, cardiologo o internista, gestisca tutte le fasi di instabilizzazione che motivino un ricovero e gli stadi più avanzati della malattia.

L'impostazione del percorso di cura del paziente affetto da SC può iniziare anche a livello ospedaliero, in particolare per i pazienti affetti

da SC acuto.

Già come specificato nel documento della Federazione Italiana di Cardiologia¹⁰², ogni U.O. di Cardiologia dovrebbe organizzarsi perché nell'ambito ospedaliero:

1) si istituisca una vera e propria *Heart failure Unit* dedicata in maniera specifica alla gestione del paziente affetto da scompenso cardiaco cronico. Tale unità operativa dovrebbe avvalersi di attività ambulatoriali dedicate alla cura dello SC per garantire la continuità assistenziale, fornire supporto e collaborazione alla cura del paziente all'interno ed all'esterno della struttura ospedaliera, contribuire alla gestione, cura e impostazione del follow-up dei pazienti più complessi.

2) Si identifichi una équipe multidisciplinare di medici ed infermieri con competenze specifiche, ma che è idealmente allargata all'apporto di diversi specialisti (geriatri, nefrologi, etc.) e di competenza professionali non mediche (psicologi, nutrizionisti, fisioterapisti).

3) Si realizzino, per il malato ricoverato per SC, PDT condivisi fra le diverse strutture ospedaliere, e tra le diverse U.O. operanti nello stesso ospedale, dal PS/DEA ai reparti di Medicina e di Cardiologia (Linee Guida interne, definizione degli esami strumentali, accesso ad un data-

base unico, etc).

La presenza di diverse modalità organizzative e gestionali all'interno degli ospedali e, all'interno di questi, nelle diverse unità operative dove possono afferire gli stessi malati sia per ricovero acuto che ordinario, costituisce uno dei fattori che può ostacolare a più livelli la stessa continuità assistenziale del paziente con SC. Dovrebbero, quindi, essere esplicitati i criteri di appropriatezza di ricovero in UTIC e/o Terapia Intensiva, semintensiva e di rientro nei reparti di degenza ordinaria. Queste linee-guida interne sono particolarmente importanti per i pazienti a maggiore difficoltà gestionale e consumo di risorse come l'anziano fragile e il paziente con comorbilità.

Le Heart Failure Units

Le heart failure units sono unità cliniche dedicate alla diagnosi e cura dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica.

Le unità cliniche dedicate sono costituite da personale medico ed infermieristico con specifica formazione nel campo dell' insufficienza cardiaca cronica¹⁰². Nell'ambito dell'*heart failure unit* si è avuta la necessità di creare una figura di cardiologo con competenze specifiche. L'iter formativo del cardiologo dedicato all' insufficienza

cardiaca prevede una conoscenza approfondita della fisiopatologia e del trattamento dell' insufficienza cardiaca cronica associata ad una buona preparazione internistica e geriatrica.

L'Unità si occupa del **corretto inquadramento diagnostico e prognostico** del paziente con insufficienza cardiaca attraverso metodiche non invasive, quali ecocardiografia e valutazione funzionale, e invasive, come lo studio emodinamico, coronarografia, studio elettrofisiologico.

L'esame obiettivo costituisce una componente fondamentale dell'approccio al paziente. La compromissione della funzione cardiaca è un aspetto centrale per lo sviluppo dell'insufficienza cardiaca e si associa ad alterazioni della perfusione sanguigna periferica con aspetti tipici soprattutto a carico dei reni e del muscolo scheletrico. Lo spettro dei segni patologici può essere ampio e non limitato all'apparato cardiovascolare così da rendere necessaria un'accurata diagnosi differenziale con altre condizioni patologiche come le pneumopatie, lo stato anemico, l'ipertiroidismo, le epatopatie, le sindromi neoplastiche.

I sintomi associati all'anamnesi sono determinanti nel formulare la diagnosi di scompenso, tuttavia in alcuni casi non sono sufficienti. E'

utile allora il ricorso ad esami bioumorali ed indagini strumentali per confermare la diagnosi di sospetta insufficienza cardiaca o per stabilirne la causa. Le indagini strumentali per la diagnostica dell'insufficienza cardiaca disponibili nelle Unità Operative sono di tipo non invasivo e sono rappresentate dall'elettrocardiogramma, dalla radiografia del torace, dall'ecocardiografia, dall'elettrocardiogramma dinamico secondo Holter.

Non esistono evidenze relative alla frequenza più opportuna dei controlli clinico-strumentali durante il follow-up dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica. I controlli dovrebbero essere pianificati considerando la severità dell'insufficienza cardiaca. Per i pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca avanzata sono sufficienti due o tre controlli annuali. In caso di instabilità clinica il paziente è seguito giornalmente fino a raggiungere l'equilibrio clinico. Dopo il trattamento ambulatoriale il controllo è raccomandabile a distanza di una settimana. Confermata la stabilità dei segni clinici il controllo successivo può essere programmato a distanza di quindici giorni e successivamente di un mese. Gli esami di laboratorio possono essere eseguiti trimestralmente o in caso di instabilità clinica. L'ecocardiogramma è preferibile ripeterlo una volta l'anno o in caso

di riacutizzazioni. L'elettrocardiogramma dinamico secondo Holter è programmato in presenza di aritmie evidenti all'elettrocardiogramma basale o sintomi riferibili ad esse.

Le prestazioni terapeutiche prevedono l'ottimizzazione della terapia medica con un accurato controllo medico durante la fase di titolazione.

Tra i farmaci gli ace-inibitori ed i betabloccanti dovrebbero essere somministrati al massimo dosaggio tollerato, mentre per il diuretico non esistono dosi standard; il dosaggio dovrebbe essere ottimizzato nel singolo paziente in modo da prevenire i sintomi congestizi.

E' inoltre indispensabile che, le *heart failure units*, oltre che essere integrate con le varie U.O. dell'ospedale (Cardiologia, Medicina Interna) e con i centri di riabilitazione, debbano avere strette relazioni con strutture di III livello dotate di Emodinamica, Elettrofisiologia e Cardiochirurgia, secondo il modello “ hub & spoke”, già consolidato in molte realtà. In questa maniera si potranno realizzare trattamenti di alta specialità come correzione dell'insufficienza mitralica, chirurgia coronarica estrema, impianto di stimolatori biventricolari e di defibrillatori, l'impianto di assistenze meccaniche al circolo.

Inoltre l'*heart failure unit* deve essere in contatto con i centri trapiantologici perché sarà compito del cardiologo dedicato

selezionare i potenziali candidati da inserire nelle liste d'attesa per il trapianto cardiaco (screening pre-trapianto) e gestire il trattamento immunosoppressivo.

L' *heart failure unit*, quindi, è specificamente disegnato per fornire al paziente, nel tempo, una gestione appropriata alle sue esigenze, personalizzando accertamenti e prescrizioni. Questo particolare metodo di cura è finalizzato a garantire al paziente la maggiore autonomia ed il maggior comfort possibile, compatibilmente con le esigenze di cura poste dalla malattia.

D'altro canto, l'assistenza ambulatoriale con frequenti controlli clinici rappresenta un punto di riferimento per il paziente ed una alternativa al ricovero ospedaliero per un gruppo di soggetti con un elevato rischio di reospedalizzazione a breve termine.

Il ricovero in regime di Day-Hospital (DH): La normativa regionale

Particolarmente utile è lo strumento dei ricoveri in regime di Day-Hospital (DH) regolamentati in Puglia da una recente normativa (G.R. n. 1554 e n. 1155 dello 01.07.2008). Tali ricoveri in regime di DH sono riservati al paziente con scompenso cardiaco di grado avanzato e/o instabilizzato. Nell' ambito del DH è prevista la possibilità di

eseguire un completa routine ematochimica con determinazione del BNP o dello NT-proBNP, un Rx torace, un ecocardiogramma-doppler, un test della marcia dei 6 minuti e/o test cardiopolmonare, un ECG dinamico delle 24 ore sec. Holter, un controllo elettronico del device impiantato, un ecocolor-doppler vascolare, una valutazione spirometrica. E' inoltre prevista la possibilità di:

- eseguire un programma educativo indirizzato al paziente ed ai familiari ed un corretto inquadramento dietetico (cod. 9336)
- dare comunicazione del programma diagnostico-terapeutico al medico di medicina generale (cod. 8903)
- somministrare farmaci per os (nell' inizio e titolazione dei beta-bloccanti e/o ACE-inibitori e/o Sartani nei gruppi a rischio) o per via endovenosa per il controllo delle instabilizzazioni lievi.

Il protocollo diagnostico terapeutico di tali pazienti dovrebbe prevedere oltre al tradizionale monitoraggio clinico-strumentale l' attivazione, ove possibile, di sistemi di tele-monitoraggio capaci di assicurare, potenzialmente, un monitoraggio più intensivo e domiciliare del paziente.

PERCORSI ASSISTENZIALI IN UN MODELLO DI GESTIONE INTEGRATA

Secondo quanto raccomandato nella *Consensus Conference* sui modelli gestionali nello scompenso cardiaco elaborata a Firenze nel 2005, la gestione integrata dei pazienti in una rete di servizi territoriali richiede l'esplicitazione dei processi di cura, con una dettagliata definizione dei percorsi diagnostici e terapeutici (PDT), dei profili assistenziali, dei ruoli e delle responsabilità dei diversi operatori sanitari.

A tal proposito, nell'ambito di questa rete integrata, si possono individuare tra i pazienti affetti da SC, specifici profili clinici ai quali applicare precisi percorsi di diagnosi e cura:

- 1) pazienti affetti da disfunzione ventricolare asintomatica;
- 2) paziente stabile oligo-asintomatico;
- 3) pazienti con SC acuto di nuova diagnosi o instabilizzato;
- 4) paziente con SC avanzato candidabile al trapianto cardiaco (TC)
e/o all'assistenza ventricolare;

Il paziente con scompenso cardiaco avanzato

Il paziente con SC severo è prevalentemente in carico alle cure specialistiche per l'elevata complessità clinica, la continua necessità di monitoraggio e stratificazione prognostica, di procedure diagnostiche ed interventistiche di alta specializzazione, per i frequenti ricoveri, per la gestione in lista d'attesa per trapianto cardiaco (TC) o nella fase terminale della malattia.

Sono inquadrabili in questo profilo clinico complesso:

- SC avanzato: SC caratterizzato, sulla base di quanto stabilito dalla Consensus Conference, da severa disfunzione ventricolare sinistra ($FE < 0.35$) e/o da significative alterazioni emodinamiche ($PAD > 12$, $Pcap > 20$ mmHg, $IC < 2.2$, l/min/m²), con importante limitazione funzionale convenzionalmente inquadrabile in III-IV NYHA.
- SC refrattario: SC avanzato che determina sintomi a riposo o nelle attività minime nonostante terapia orale massimale con i farmaci di documentata efficacia, ossia nonostante la messa in atto ragionata e adattata al paziente di tutto il bagaglio terapeutico disponibile in base allo stato delle conoscenze e di una adeguata organizzazione assistenziale, con necessità di introdurre trattamento infusionale in regime ospedaliero.

- SC terminale: SC in uno stadio estremamente avanzato e non suscettibile ad alcun miglioramento con il trattamento convenzionale, caratterizzato da un progressivo deterioramento degli indicatori clinici, strumentali e bioumorali di scompenso di circolo.

Un successivo documento della European Society of Cardiology¹⁰⁴ (ESC) ha definito in maniera più articolata e complessa lo Scompenso Cardiaco avanzato identificandolo come una condizione cronica, ma non necessariamente irreversibile, caratterizzata dalla persistenza di una severa limitazione funzionale e disfunzione cardiaca nonostante la presenza di una terapia medica ottimale. Per definirne la presenza dovrebbero essere verificati i seguenti criteri: presenza di una classe NYHA III-IV; ricorrenti episodi di ritenzione idrica; evidenza obiettiva di una severa disfunzione cardiaca e di una severa limitazione della capacità funzionale; presenza di almeno una ospedalizzazione per scompenso cardiaco negli ultimi 6 mesi; terapia medica ottimale.

Per tali pazienti è necessario prevedere PDT, particolarmente intensi al fine di ottimizzare la terapia, di verificarne la stabilità delle condizioni emodinamiche individuando precocemente le fasi di instabilità.

Il paziente con scompenso cardiaco di grado avanzato dovrebbe essere gestito in regime di ricovero o ambulatorialmente a seconda delle sue condizioni cliniche. Un equipe medica con approccio multidisciplinare dovrebbe garantire a tali pazienti la migliore assistenza. Le finalità della gestione del paziente sono rappresentate dal completamento dell' inquadramento diagnostico (ove necessario), da una completa stratificazione prognostica, dall' educazione del paziente, dall' attento monitoraggio clinico volto ad identificare i potenziali fattori determinanti instabilità cliniche ed ad individuare precocemente la loro insorgenza, dall' ottimizzazione della terapia cardiovascolare e delle eventuali comorbidità presenti.

Al momento della presa in carico del paziente da parte della struttura di riferimento sarebbe opportuno che venga elaborato un piano diagnostico terapeutico individualizzato per ciascun paziente. La frequenza delle osservazioni ed la tipologia di esami da eseguire da parte dell' Unità Scompenso di riferimento nel paziente affetto da scompenso cardiaco avanzato sono rappresentati nella figura 1-2.

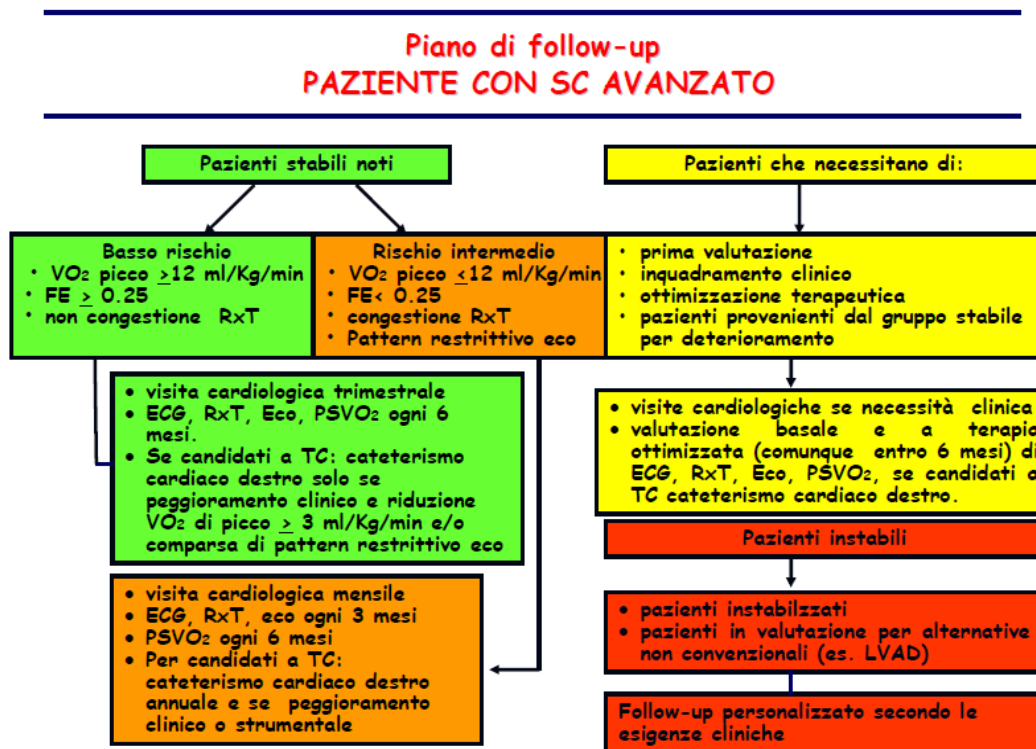


Fig. 1

Percorso del paziente con scompenso cardiaco avanzato

Paziente a rischio non elevato
(FEVS $> 25\%$, VO_2 picco > 12 ml/kg/min, no congestione Rx, Non rialzo dei PN $< 50\%$ o NT-pro-BNP < 2000 pg/mL o BNP < 500 pg/mL)

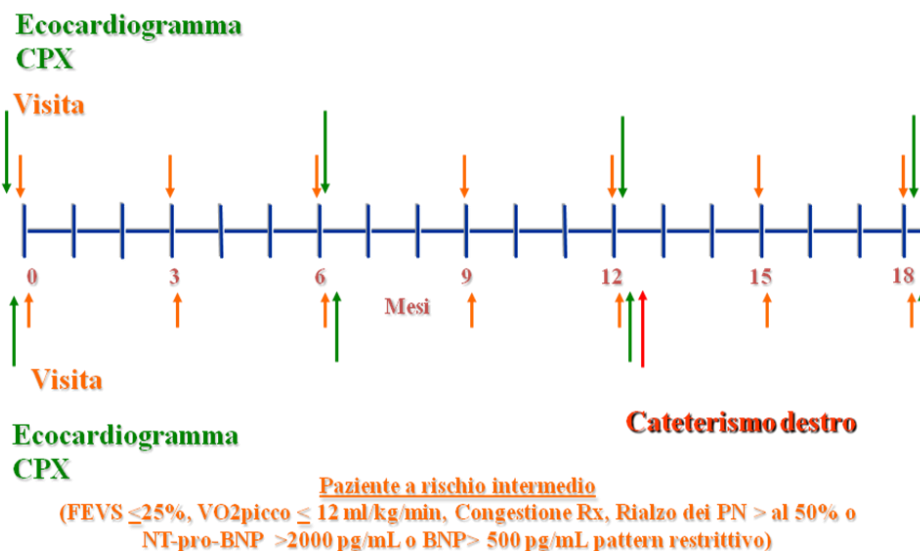


Fig. 2

NUOVE TECNOLOGIE IN ELETROFISIOLOGIA CARDIACA

Novità nel trattamento delle tachiaritmie

Il defibrillatore impiantabile sottocutaneo “leadless” (S-ICD)

I defibrillatori automatici impiantabili (ICD) hanno compiuto in soli 30 anni di vita un'evoluzione tecnologica così accelerata da offrire a noi cardiologi, ogni anno, dispositivi sempre più longevi ma sempre più piccoli, più affidabili ma anche più sofisticati e, soprattutto, sempre più arricchiti con funzioni diagnostiche e terapeutiche che vanno ormai ben al di là della semplice prevenzione della morte improvvisa aritmica per cui erano nati. Un ICD, è un dispositivo progettato per somministrare una terapia salvavita in caso di arresto cardiaco improvviso a seguito di una aritmia ventricolare. Di quel primo ICD impiantato nel lontano febbraio del 1980 al Johns Hopkins Hospital, i dispositivi di oggi conservano solo quella che è la caratteristica principale di un defibrillatore automatico cioè la capacità di interrompere con uno shock elettrico un'aritmia potenzialmente fatale. I dispositivi originari offrivano un'unica opzione terapeutica: la defibrillazione, il generatore veniva impiantato nell'addome e richiedeva toracotomia e anestesia generale. Oggi possiamo scegliere tra

terapie “antidolore” come l’*anti-tachi-pacing* (ATP), shock a bassa, media e alta energia, l’intervento viene effettuato in anestesia locale e la tasca per il generatore è pre-pettorale.

Quando l’ICD percepisce una pericolosa alta frequenza cardiaca, invia un impulso elettrico (DC - shock) al cuore per ripristinare il normale ritmo cardiaco permettendo al cuore di riprendere il pompaggio del sangue nel corpo. I dispositivi ICD tradizionali sono stati utilizzati per decenni e hanno prolungato centinaia di migliaia di vite. Un’altra significativa novità nell’ambito dei defibrillatori è rappresentata dall’introduzione dei dispositivi completamente sottocutanei (S-ICD®, Cameron Health).

Il Sistema S-ICD® è un nuovo dispositivo che viene impiantato sottopelle il quale, monitorando costantemente il cuore, è pronto a somministrare il trattamento con terapia defibrillatoria in caso di insorgenza di aritmie ventricolari sostenute (tachicardie ventricolari o fibrillazione ventricolare) che possono determinare un arresto cardiaco e/o un morte cardiaca improvvisa se trattate tempestivamente.

Similmente agli ICD tradizionali, anche il Sistema S-ICD® somministra una terapia di defibrillazione salvavita in caso di necessità. Contrariamente a questi, tuttavia, il Sistema S-ICD® è impiantato sottopelle senza alcun elettrocatetere all’interno del cuore e ciò evita le possibili complicazioni a

breve e lungo termine associate al posizionamento di cateteri all'interno del cuore o dei vasi sanguigni.(Fig. 3-4)



Fig. 3

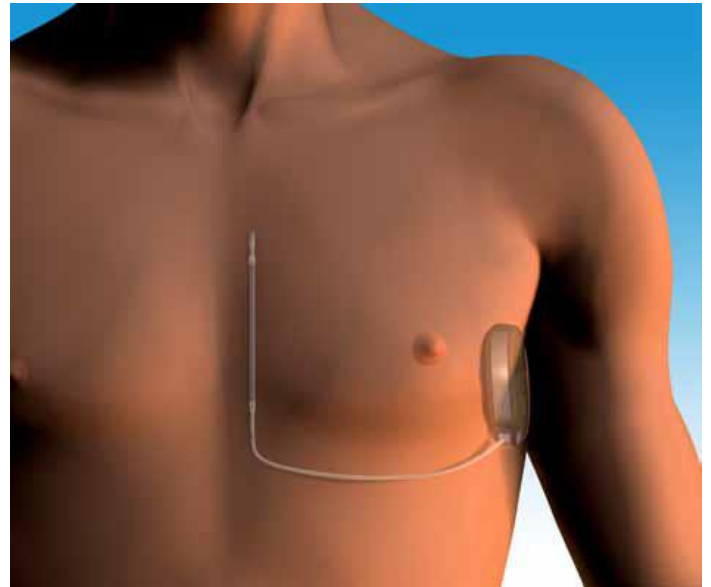
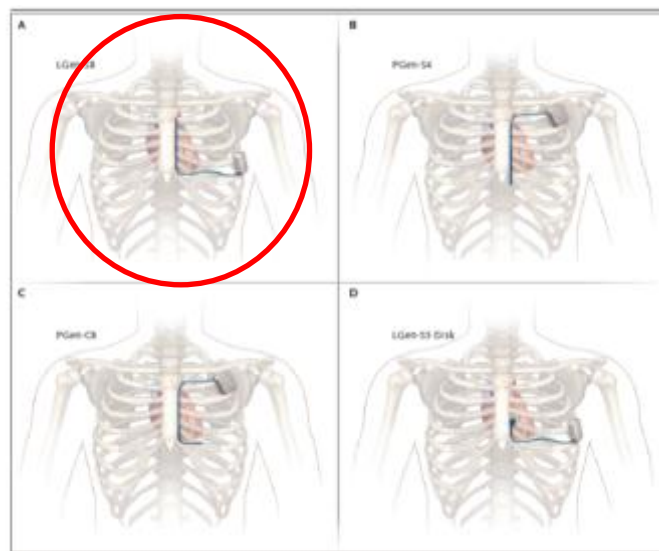


Fig. 4

La migliore configurazione consiste in un elettrodo situato in posizione parasternale e in un generatore localizzato in sede laterale toracica (sulla scorta dei risultati del **Concept Studies**) Fig.5. Tale configurazione sembra essere efficace tanto quanto i sistemi trans-venosi anche se è richiesto un livello di energia significativamente superiore per interrompere le aritmie ventricolari maligne (solitamente 65 Joule con possibilità di erogazione fino a 80 Joule).



Bardy, G. H., W. M. Smith, et al. (2010). "An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator." *N Engl J Med* 363(1): 36-44

Fig. 5

In tabella sono presenti le caratteristiche dei pazienti con indicazione all' impianto di un sistema S-ICD

Table 2. Characterization of Patient Groups for S-ICD Implantation

S-ICD is preferred device
No venous access (occluded veins or congenital anomalies)
High risk of complications for transvenous systems have (dialysis, pediatric, and immunocompromised)
Channelopathies (long-QT syndrome, Brugada, hypertrophic cardiomyopathy)
Previous device infections or lead failures
History of endocarditis
S-ICD should be strongly considered
Young patients
Life expectancy >10 y
Primary prevention indicated patients with ischemic/nonischemic heart failure
Prosthetic valves
Women (preferred generator placement lateral wall)
Selected secondary prevention indicated patients (survivors of out-of-hospital VF, no evidence of monomorphic VT)
S-ICD should be avoided
Systolic heart failure and LBBB who are indicated for CRT
Symptomatic bradycardia requiring pacemaker
Recurrent sustained monomorphic VT for whom ATP is deemed appropriate
ATP indicates antitachycardia pacing; CRT, cardiac resynchronization therapy; LBBB, left bundle branch block; S-ICD, subcutaneous implantable cardioverter defibrillator; and VT, ventricular tachycardia.

Jeanne E. Poole and Michael R. Gold *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:1236-1245

Al momento tuttavia questa prima generazione di dispositivi sottocutanei presenta ancora diverse importanti limitazioni come l'impossibilità di fornire una stimolazione permanente che lo rende, quindi, controindicato in tutti i pazienti con indicazioni al pacing o alla terapia di re-sincronizzazione cardiaca (CRT), l'assenza di terapie *anti-tachycardia pacing* (ATP) e il trattamento limitato solo a tachiaritmie con frequenza ventricolare superiore a 170 bpm.

I mini-ICD

Recentemente sono stati immessi sul mercato, ad opera di una sola casa costruttrice (Boston Scientific), defibrillatori automatici impiantabili (ICD) con dimensioni ridotte rispetto ai comuni dispositivi impiantabili, tanto da essere denominati: MINI -ICD. Fig. 6



Fig. 6

Questi dispositivi sono ad alta energia, piccoli (26,5 cc) e sottili (9,9 mm,) e sono concepiti per migliorare il comfort del paziente.

	Volume	Depth
BSC Mini¹	26.5 cc	9.9 mm
MDT Evera²	33.0 cc	13 mm
STJ Ellipse³	30.0 cc	12 mm
BIO Iforia⁴	29.9 cc	11 mm
SORIN Paradym⁵	39.9 cc	11 mm

MINI ICD VR is 20% smaller and 24% thinner than Evera VR.

Questi dispositivi, presenti sul mercato sia in versione monocamerale (VR) che bicamerale (DR), godono di garanzie aziendali di 5 anni di longevità di batteria e sono inoltre dotati di numerosi algoritmi diagnostici tecnologicamente avanzati come:

- La funzione PaceSafe™ per la gestione automatica delle soglie VD e AD, concepita per garantire adeguati margini di sicurezza nell'uscita:
- Soluzioni avanzate per le comorbidità del paziente e il monitoraggio HF (AP scan, report HF Perspectiv™, sistema di gestione remota del paziente LATITUDE™ NXT (Fig.7) con bilancia e sensore per la pressione sanguigna e Tendenza della frequenza respiratoria).



Fig. 7

- la tecnologia avanzata AcuShock™, opzioni programmabili multiple per ridurre gli shock inappropriati e non necessari, tra cui una gamma di discriminatori del ritmo, RhythmID™ con RhythmMatch™ (personalizzazione dell'algoritmo RhythmID),

terapia di *pacing* antitachicardico (ATP) in tutte le zone di frequenza nonché metodi avanzati di *sensing* e filtraggio.

- AV Search+ e RYTHMIQ™ offrono ai medici le opzioni per gestire in modo appropriato il *pacing* VD nei pazienti con gradi variabili di blocco di conduzione.
- L'ECG wireless consente di risparmiare tempo e semplifica il follow-up.
- La tecnologia SafetyCore™ è in grado di offrire una terapia di shock salvavita e una funzionalità di *pacing* di base nell'eventualità di un guasto non risolvibile.

Novità nella terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)

Algoritmo Adaptive CRT

La Terapia di Resincronizzazione Cardiaca (CRT) è stata riconosciuta come sicura ed efficace sin dalla sua introduzione da parte di Medtronic nel 2001 ed oggi rappresenta lo *standard_of_care* per i pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo. Diversi ed importanti studi clinici, con + di 8000 pazienti, hanno documentato una consistente e schiacciante evidenza clinica da parte della CRT in termini di riduzione in questi pazienti della progressione dello scompenso, intesa sia in termini di

riduzione significativa di ospedalizzazioni e mortalità sia come miglioramento della struttura e della funzionalità cardiaca. Questi stessi studi hanno contribuito a tracciare le linee guida per la gestione dello scompenso con la CRT negli ultimi 10 anni e sono riconosciuti come evidenza di classe IA nelle attuali linee guida ACC/AHA/HRS e EHRA.

Nonostante gli evidenti benefici di tale terapia, esiste tuttavia il problema dei cosiddetti *non-responders*, ovvero di quella fetta di pazienti che non gode dei benefici pieni della CRT (circa un terzo della popolazione come risulta dall'analisi dei dati dei principali studi clinici). Fig. 8

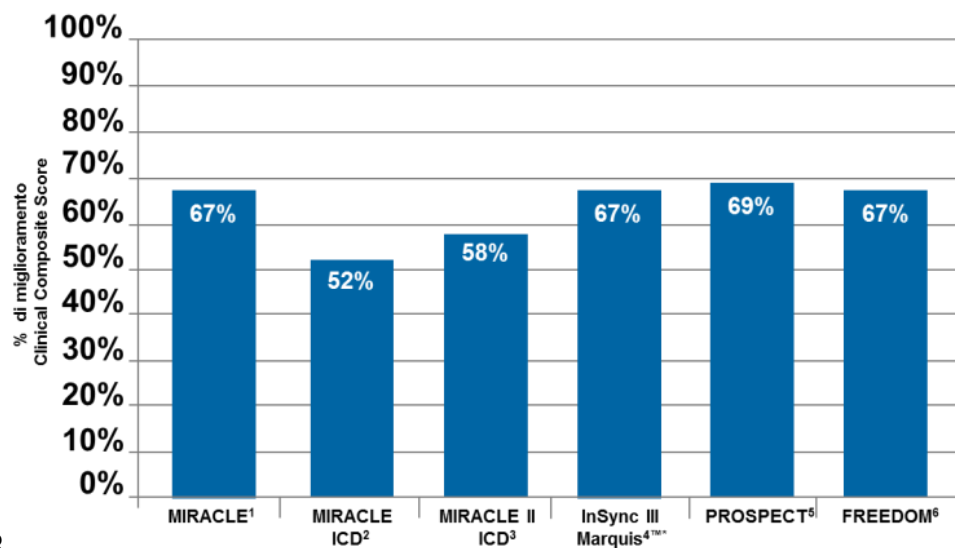


Fig. 8

Le possibili cause che concorrono ad una risposta non-ottimale alla resincronizzazione cardiaca sono molteplici:

- la giusta selezione del paziente

- l'osservanza del paziente relativa alla somministrazione della terapia medica
- presenza di comorbidità
- la stimolazione Biventricolare ridotta
- il posizionamento dell'elettrocattetere LV

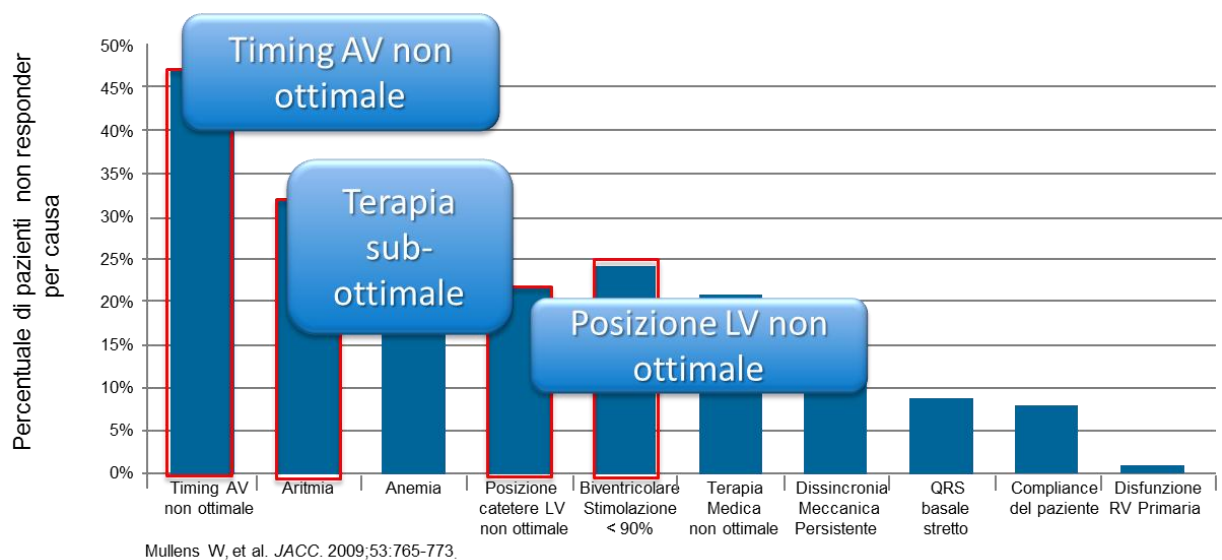


Fig. 9

In particolare le ragioni per cui i pazienti possono perdere o vedersi ridotta la percentuale di stimolazione biventricolare sono:

- temporizzazione non-ottimale degli intervalli AV/VV
- presenza di f.a. ad alta risposta ventricolare
- soglia di stimolazione del ventricolo sinistro (LV) elevata

L'algoritmo *Adaptive CRT* mira a contribuire alla riduzione dei pazienti *non-responders*, cercando di erogare una terapia CRT fisiologica e

dinamicamente ottimizzata. Medtronic negli anni ha prodotto molte innovazioni indirizzate ad ottenere una stimolazione sempre più fisiologica, basti pensare all'introduzione della stimolazione bicamerale, alla *rate response*, all'MVP sino alla stessa CRT.

L'MVP (*Minimal Ventricular Pacing*), algoritmo che mira a favorire la conduzione spontanea del paziente, ha rappresentato una vera e propria rivoluzione nell'ambito dell'elettrostimolazione, perseguendo l'obiettivo di ridurre la stimolazione non necessaria in ventricolo destro (RV).

Facendo leva sulla stessa filosofia di stimolazione fisiologica, l'*Adaptive CRT* è un modo assolutamente nuovo ed unico di concepire l'erogazione della terapia CRT, in quanto si adatta continuamente alle condizioni del paziente, favorendo ancora una volta, quando possibile, la conduzione spontanea ma comunque garantendo e mantenendo la CRT. Allo stesso tempo provvede all'ottimizzazione continua degli intervalli AV/VV.

Entrambi questi aspetti dell'*Adaptive CRT* mirano ad aumentare la risposta dei pazienti alla terapia CRT e allo stesso tempo aumentare la longevità del dispositivo. Ma come funziona l'algoritmo? Analizziamone innanzitutto il razionale: nei pazienti con intervallo P-R normale (<200ms) e BBSx, la resincronizzazione avviene stimolando solo LV, sincronizzandosi con l'attivazione intrinseca di RV (fusione); nei pazienti con ritardo P-R lungo

(>200ms) e BBSx, occorre invece cercare di ripristinare la normale conduzione AV e interventricolare, quindi in questo caso la stimolazione sarà BIV (Fig. 10).

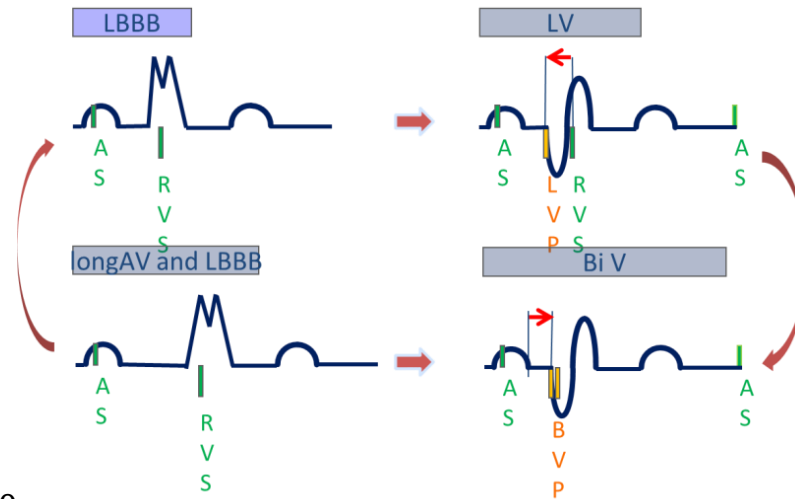


Fig. 10

L'opzione da scegliere perchè si attivi l'Adaptive CRT è "Adaptive BIV and LV", disponibile quando la modalità di stimolazione programmata è DDD o DDDR. Nei pazienti con conduzione normale (intervallo As-Vs <200ms o Ap-Vs<250ms), frequenza cardiaca sotto i 100bpm e in cui la cattura LV sia confermata dalla gestione automatica della soglia LV, Adaptive CRT sceglie la modalità di stimolazione Adaptive LV₂, che favorisce la naturale conduzione AV stimolando solo LV, sincronizzandosi con l'attivazione intrinseca di RV.

Nell'Adaptive CRT Trial ¹⁴⁵, studio a supporto dell'algoritmo, si è visto che Adaptive CRT favorisce una stimolazione più fisiologica riducendo la

stimolazione RV non necessaria del 44%.A questo contributo clinico in termini di massimizzazione della risposta alla CRT, si aggiunge una migliore efficienza legata ad una maggiore longevità del dispositivo. La temporizzazione dello stimolo LV è ottimizzata automaticamente in base alla misura dell'intervallo AV e del complesso QRS spontaneo (Fig. 11).

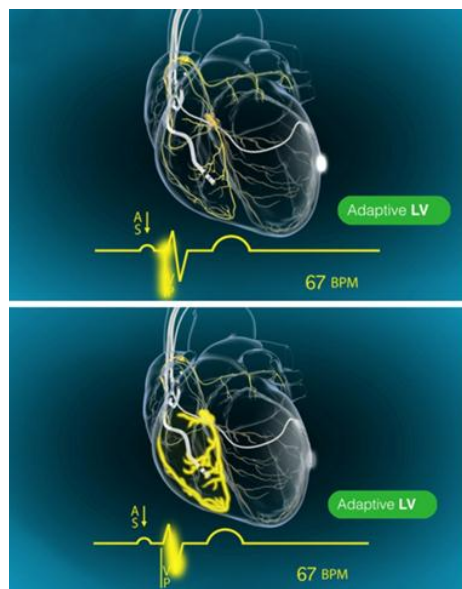


Fig. 11

Lo stimolo LV sarà a circa il 70% dell'intervallo AV spontaneo, ma almeno a 40 ms prima del QRS spontaneo.

La contrazione RV intrinseca completa l'attivazione biventricolare.

Quando invece una delle condizioni suddette non è verificata, l'algoritmo sceglie la modalità Adaptive BIV (Fig.12), in cui andrà a scegliere ed ottimizzare gli intervalli AV/VV in base ai livelli di attività del paziente e allo stato della conduzione (intervallo PR, durata onda P, durata QRS). In questo modo, Adaptive BIV massimizzerà il beneficio della CRT

ottimizzando il riempimento e l'eiezione ventricolare, eliminando la necessità di una ottimizzazione eco manuale e dispendiosa in termini di risorse e tempo.

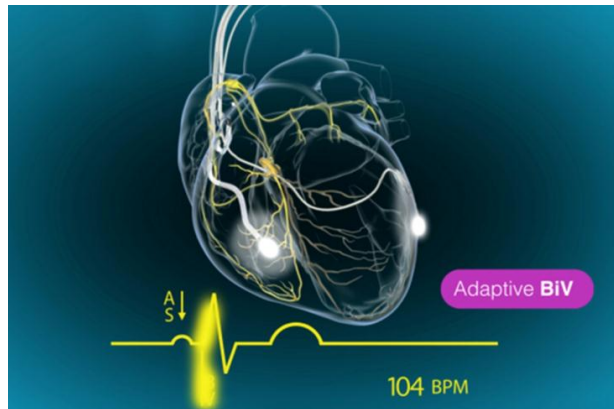


Fig. 12

I ritardi AV sono aggiornati ogni minuto sulla base delle misure di intervallo AV e onda P. L'intervallo AV è programmato per stimolare a 30ms dalla fine dell'onda P ma almeno 50ms prima dell'insorgenza del QRS. La configurazione della stimolazione ventricolare (RV->LV or LV->RV) e il ritardo VV sono aggiornati ogni minuto sulla base delle misure dell'intervallo AV e del QRS.

La modalità 'Adaptive BiV and LV' può essere quindi sintetizzata in 3 step:

1. **Verifica della conduzione intrinseca:** il dispositivo controlla ogni minuto il ritmo spontaneo del paziente e determina se è presente un intervallo P-R normale o lungo. Questa misura viene effettuata allungando il ritardo AV a 300 ms; se non è presente alcun ritmo, il

dispositivo stimola in BIV; se vi è il sospetto di un blocco completo (3 tentativi di misura consecutivi che terminano con una stimolazione) l'intervallo di tempo tra una misura e l'altra viene raddoppiato (2, 4, 8... min fino ad un max di 16h).

2. **Scelta della modalità di stimolazione:** in base al controllo effettuato sulla conduzione AV, sceglie Adaptive LV o Adaptive BIV.
3. **Ottimizzazione degli intervalli:** se la modalità scelta è Adaptive LV, l'algoritmo determinerà quando pre-stimolare LV in modo tale da sincronizzarlo con l'attivazione intrinseca RV. Se invece Adaptive BIV, ottimizzerà i ritardi AV/VV e la configurazione di stimolazione (LV->RV; RV->LV) basandosi sulle misure effettuate di AV, onda P e complesso QRS.

Algoritmo SonR

I ritardi atrio-ventricolari (ritardi AV) e il ritardo interventricolare (ritardo VV), come abbiamo potuto già osservare, sono i parametri tecnici su cui è possibile agire per migliorare l'efficacia della stimolazione biventricolare, e per questo motivo dovrebbero essere oggetto di ottimizzazione soprattutto nel caso di pazienti *non-responder*. I limiti intrinseci e di gestione delle tecniche ecocardiografiche di ottimizzazione [dipendenza inter/intra

operatore, lunghezza e complessità della procedura, necessità di staff qualificato, ottimizzazione parziale (paziente supino, a riposo), difficoltà organizzative di ripetibilità periodica della procedura con costi aggiuntivi] spingono nella direzione di sviluppo di dispositivi CRT in grado di effettuare procedure di ottimizzazione automatica. Alcuni algoritmi basati sulla valutazione dei segnali elettrici endocardici (EGM) non hanno dimostrato benefici clinici aggiuntivi se confrontati con la normale pratica clinica (ottimizzazione ecocardiografica in pre-dimissione), sia per possibili limiti della metodica (slegata da valutazione di parametri emodinamici), sia perché consentivano un'ottimizzazione solo parziale del dispositivo (parametri ottimizzati con paziente in condizioni di riposo e, in un caso, ottimizzazione del solo ritardo AV), solo in sedute di follow-up ambulatoriale, con paziente a riposo - senza quindi poter adattare la stimolazione alla variabilità dei parametri (variabilità fisiologica e legata al rimodellamento inverso indotto dalla terapia CRT stessa).

Durante le differenti fasi del ciclo cardiaco il cuore genera vibrazioni meccaniche che si propagano attraverso l'intero miocardio indipendentemente da ischemie focali o acinesie delle pareti. Lo scopo di questo nuovo algoritmo SonR ideato dalla Sorin Group ® è di captare queste vibrazioni e di elaborarle in un (segnale SonR) per trarre

informazioni sulla capacità contrattile del cuore. Per fare ciò è presente un sensore costituito da un microaccelerometro posto sulla punta di un elettrocatetere atriale (Fig.13).

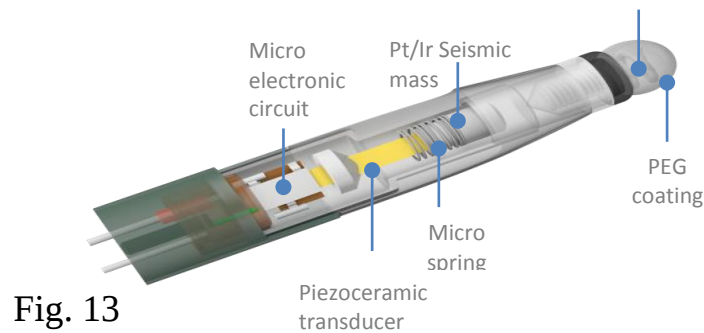


Fig. 13

Il segnale così rilevato – definito SonR nella piattaforma ICD e PEA nei pacemaker – si è dimostrato correlato alla performance contrattile del cuore, normalmente misurata come dp/dt_{max} .

Il segnale SonR è associato alla componente non udibile del I° tono cardiaco (10-70 Hz) ed è generato in fase di contrazione ventricolare isovolumetrica (Fig.14).

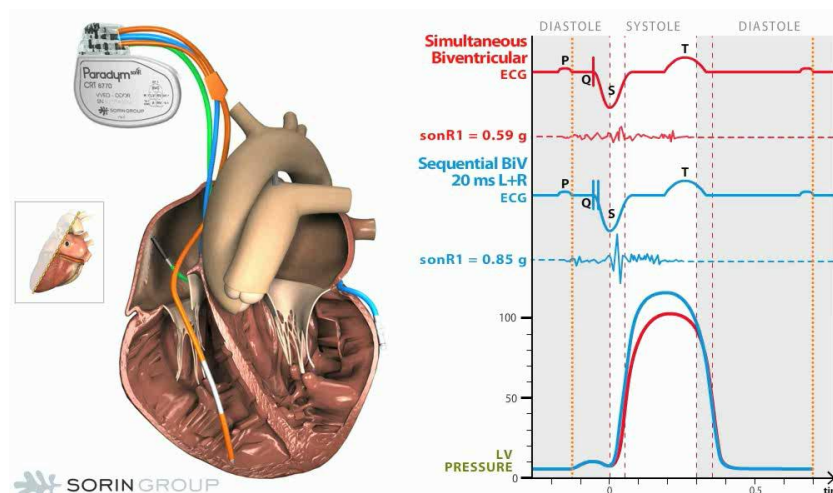


Fig.14

SORIN GROUP
AT THE HEART OF MEDICAL TECHNOLOGY

Essendo il segnale SonR una espressione della contrattilità globale del

cuore e non della cinetica locale, l' elettrocatetere con accelerometro per la detezione di SonR può essere posizionato tranquillamente in atrio destro, senza che eventuali episodi di fibrillazione atriale possano invalidare la detezione del segnale; in tale occasione potrebbe verificarsi una riduzione del picco di segnale rispetto al suo valore tipico in ritmo sinusale (risultato coerente con la riduzione di contrattilità del cuore durante la fase di fibrillazione atriale), ma pur sempre ben distinto dal segnale di fondo. Tale segnale SonR viene utilizzato dai nuovi dispositivi ICD della casa produttrice Sorin Group al fine di ottimizzare in maniera automatica due parametri fondamentali per la terapia di resincronizzazione cardiaca nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico:

- Ottimizzazione intervallo VV (interventricolare)
- Ottimizzazione dell' intervallo AV (atrio-ventricolare)

al fine di consentire la massima contrattilità e il miglior riempimento del ventricolo sinistro.

Ottimizzazione ritardo VV: Cambiamenti della contrattilità cardiaca si riflettono in modo immediato e proporzionale nell'ampiezza del segnale rilevato dal sensore (SonR1): quanto più è elevata la contrattilità cardiaca, tanto più cresce il segnale SonR1, legato all'indice LV dP/dt max. Il dispositivo testa automaticamente 7 configurazioni di stimolazione

biventricolare (una configurazione sincrona dei due ventricoli → ritardo VV=0ms; 3 configurazioni di stimolazione sequenziali LV+RV → ritardo VV 48,32 e 16 ms; 3 configurazioni di stimolazione sequenziali RV+LV → ritardi VV 16, 32, 48 ms) e per ognuna di queste valuta il valore del segnale SonR1 (pesato anche al variare del ritardo AV).

Il ritardo VV e la sequenza di stimolazione (LV+RV sincroni, LV+RV o RV+LV) che generano il livello massimo di contrattilità globale del miocardio vengono adottati come ottimali dal dispositivo. Il metodo di calcolo dell'algoritmo trova riscontro con misure dirette di LV dP/dt max.

Ottimizzazione ritardi AV: Una volta identificata la configurazione ed il ritardo VV di massima contrattilità, il dispositivo individua i ritardi AV ottimali da applicare a riposo ed in esercizio, ossia i ritardi AV che consentono una chiusura della valvola mitrale più prossima al termine della sistole atriale (senza troncamento dell'onda A e senza fusione delle onde E ed A), con un conseguente miglior riempimento ventricolare.

Il dispositivo elabora il segnale SonR in corrispondenza di 11 valori di ritardo AV. La relazione che lega il segnale SonR al valore del ritardo AV, analogamente a quanto accade per il primo tono cardiaco, ha un andamento grafico di tipo sigmoidale (tracciato in verde della Fig.15).

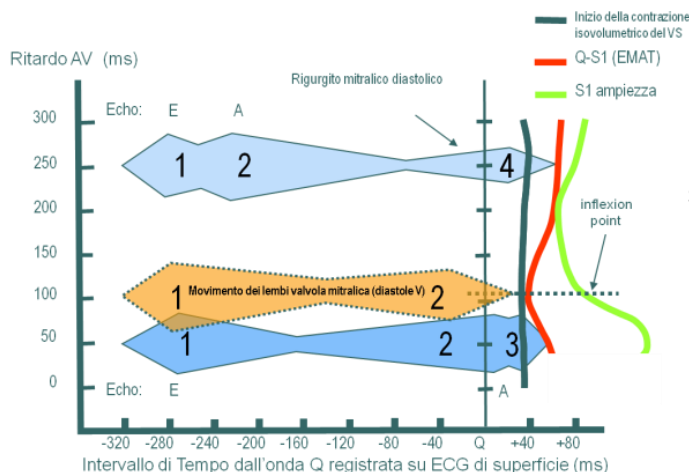


Fig.15

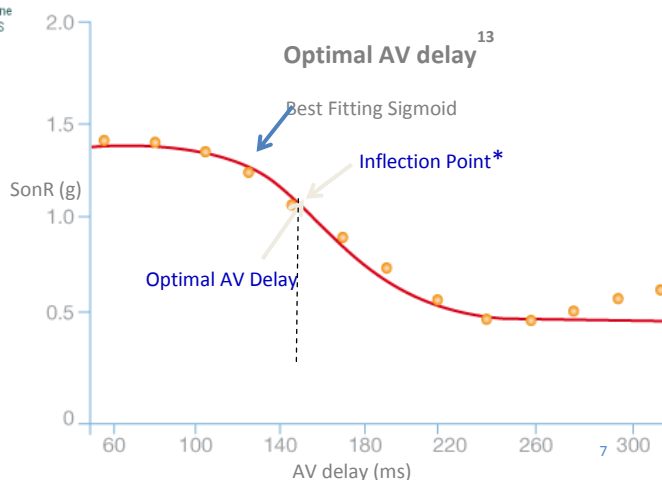


Fig.16

Il valore di ritardo AV corrispondente al punto di flesso di questa curva (Fig.16) rappresenta il valore ottimale del ritardo atrio-ventricolare (risultato confermato da confronto con misure ecocardiografiche)^{148,149}.

Quando la funzione di ottimizzazione automatica AV-VV è abilitata, il dispositivo esegue anche un'ottimizzazione del ritardo AV mentre il pz sta svolgendo un'attività fisica (confermata dal sensore di attività del dispositivo). L'operazione di ottimizzazione dell'intervallo AV può essere lanciata manualmente durante il follow-up oppure si può programmare il dispositivo affinché pianifichi questa operazione automaticamente con cadenza settimanale. Poiché nell'ottimizzazione CRT gli intervalli AV e VV risultano intercorrelati, l'algoritmo reitera le procedure di ottimizzazione di AV e VV al fine di individuare la coppia AV-VV che fa

registrare la performance migliore i termini di contrattilità cardiaca in tre differenti situazioni:

- condizione di riposo con atrio sentito
- condizione di riposo con atrio stimolato
- condizione di esercizio (eseguita solo automaticamente)

Dai primi promettenti risultati clinici dello studio CLEAR¹⁴⁶, l'ottimizzazione periodica ed automatica dei ritardi AV e VV con sensore emodinamico SonR può consentire un miglioramento significativo della percentuale di pazienti *responder* alla terapia CRT, se confrontato con la normale pratica clinica (ottimizzazione ECHO o programmazione empirica del dispositivo). La valutazione comparata (ottimizzazione con SonR vs pratica clinica) si è basata su un *endpoint* primario combinato comprendente decesso per qualsiasi causa, ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco, classe funzionale NYHA e valutazione della qualità di vita. Nell'analisi *intention-to-treat* ad un anno dall'impianto CRT, la % di responder appartenenti al gruppo SonR è stata pari al 76% contro il 62% del gruppo di controllo ($p=0,0285$). Nell'analisi *per protocol* (che riflette il *best-case scenario*, basandosi sui casi che hanno aderito perfettamente alle "istruzioni" del trial clinico secondo quanto previsto dal protocollo adottato) tale percentuale sale a 86% vs 62% ($p=0,0013$).

Questo beneficio clinico aggiuntivo si può riflettere anche sul miglioramento del rapporto costo/beneficio della CRT, valorizzando l'investimento tecnologico fatto e abbattendo i costi attribuibili ai *non-responder* o alla loro gestione (dispositivi impiantati con CRT inefficace o sub-ottimale, ricoveri ospedalieri derivanti da crisi di scompenso per mancata efficacia della CRT, sedute ambulatoriali per ottimizzazione ecocardiografica dei parametri del dispositivi di pazienti *non-responder*). Una analisi “post hoc” dei 199 pazienti CRT che hanno completato lo studio CLEAR¹⁴⁷ ha permesso di indagare l'associazione tra la frequenza dell'ottimizzazione del ritardo AV e del ritardo VV e l'*outcome* clinico dei pazienti ad 1 anno di FU. A questo scopo i pazienti sono stati suddivisi in modo retrospettivo in due sottogruppi; un Gruppo 1 composto da 66 pazienti che durante lo studio sono stati sistematicamente ottimizzati (ovvero sottoposti ad ottimizzazione degli intervalli AV e VV in ognuna delle 3 visite annue previste, indipendentemente dal metodo ottimizzato che fosse SonR o echo) ed un Gruppo 2 composto da 133 pazienti che viceversa non hanno ricevuto nessuna o meno di 3 ottimizzazioni durante l'anno di FU. In particolare il Gruppo 1, ovvero quello dei pazienti sistematicamente ottimizzati, era composto da 57 pazienti ottimizzati con sistema SonR e 9 ottimizzati con sistema ecocardiografico.

Analogamente allo studio CLEAR, la valutazione della percentuale di *responder* alla CRT è stata basata su un *endpoint* primario combinato comprendente: decesso per ogni causa, ricoveri ospedalieri per la gestione dello scompenso cardiaco, classe funzionale NYHA e valutazione della qualità di vita (QOL). Nella valutazione degli *endpoint*, ad un anno di follow-up, l'85% dei pazienti ottimizzati sistematicamente ha mostrato un miglioramento dell'*endpoint* composito primario, rispetto al 61% di pazienti migliorati del gruppo di controllo ($p < 0,001$). L'analisi degli *endpoint* secondari ha mostrato inoltre una associazione tra ottimizzazione sistematica e la riduzione, ad un anno di *follow up*, di morte per qualsiasi causa ed ospedalizzazione per scompenso (9% nel gruppo A e 29% nel gruppo B, $p = 0,002$). I risultati di questa analisi post-hoc hanno dimostrato un'associazione tra l'ottimizzazione sistematica del ritardo AV e VV e il miglioramento della risposta ad un 1 anno alla terapia CRT. In un contesto in cui le linee guida sono ancora caute riguardo l'utilità dell'ottimizzazione dei ritardi AV e VV, l'analisi *post hoc* dello studio CLEAR ha sottolineato quindi l'importanza dell'ottimizzazione frequente della terapia CRT nella pratica clinica, qualsivoglia sia il metodo scelto (echo-based o SonR). Riguardo al metodo di ottimizzazione, inoltre, anche questo studio evidenzia i vantaggi di un sistema automatico *built-in* quando confrontato

al metodo standard ecocardiografico. In questa analisi post hoc infatti, l'86% dei pazienti del gruppo ottimizzato sistematicamente erano ottimizzati con SonR. Il sistema SonR permette di evitare le complicate procedure di ottimizzazione iniziale, così come quelle necessarie alle visite di FU (questo studio, come molti altri, ha dimostrato come i pazienti siano raramente ottimizzati nella pratica clinica e, anche quando ottimizzati, lo siano solo poche volte) e permette di raffinare costantemente la programmazione in base alle attuali necessità del paziente.

Pertanto i risultati di questo studio post hoc rafforzano le conclusioni dello studio CLEAR circa il valore clinico dell'ottimizzazione sistematica ed in particolare l'importanza dell'ottimizzazione tramite il sistema automatico SonR.

Tecnologia multi-point-pacing (MPP)

Un ulteriore progresso nel trattamento elettrico dell'insufficienza cardiaca cronica è stato reso possibile grazie all'impiego di nuovi cateteri per la stimolazione ventricolare sinistra epicardica (attraverso diramazioni venose del seno venoso coronarico) dotati di ben 4 poli di stimolazione (il primo ad essere commercializzato è stato il Quartet LV lead della St. Jude Medical Fig.17) rispetto ai tradizionali cateteri bipolari o ai precedenti

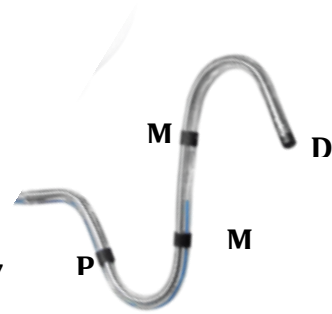


Fig.17

monopolari di alcuni anni fa.

Nel complesso, pur in assenza di uno studio clinico prospettico randomizzato, i nuovi cateteri sembrano offrire un significativo vantaggio a parità di facilità di impianto, dal momento che il maggior numero di combinazioni permette di gestire efficacemente, con la sola riprogrammazione (*electronic repositioning*), eventuali innalzamento di soglia o la comparsa di stimolazione diaframmatica, condizioni che spesso si associano a perdita dell' erogazione della CRT o alla necessità di riposizionamento del catetere.

Un ulteriore vantaggio offerta dal catetere quadripolare è la possibilità di effettuare una stimolazione *multi-site* del ventricolo sinistro al fine di ottenere una più omogenea attivazione elettrica della parete postero-laterale (sito comunemente a maggiore ritardo di attivazione), e una resincronizzazione emodinamicamente più efficace, infatti come abbiamo potuto già asserire, circa un terzo della popolazione di pazienti portatori di dispositivi per la CRT non risponde positivamente dal punto di vista clinico.

Il concetto dietro la *stimolazione multi sito* è quello di poter depolarizzare più tessuto cardiaco (quindi più volume) e generare onde piate più omogenee (Fig.18), di fatto accelerando i tempi di conduzione e stimolando

più zone allo stesso tempo: in questo modo si dovrebbe riuscire ad agire anche su alcuni pazienti *non-responders* che non ricevono impulsi nelle zone adeguate.

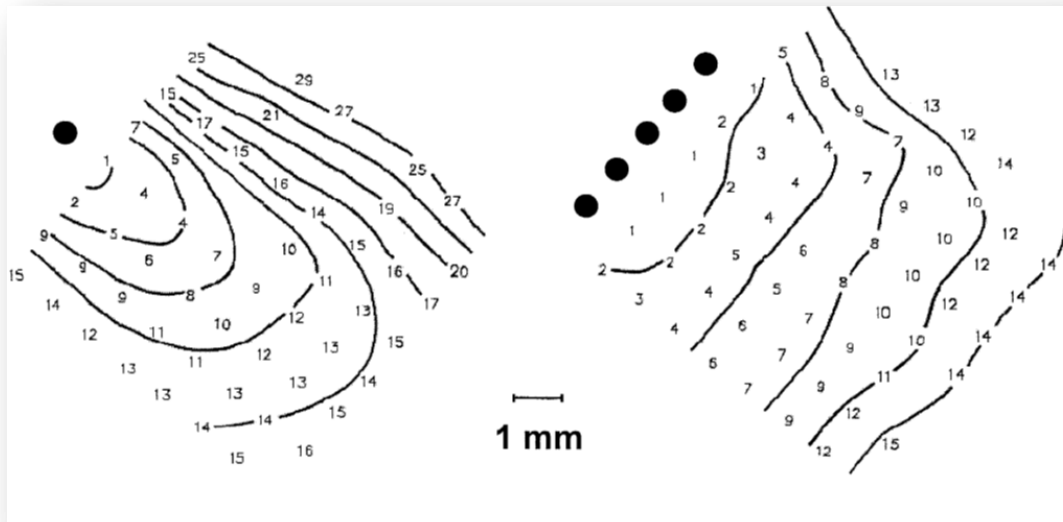


Fig.18

Alcune opzioni di multi sito sono già state testate, in passato, installando più di un elettrocatetere ventricolare sinistro (solo unipolari o bipolari), per esempio in due branche venose diverse con risultati incoraggianti ma che espongono i pazienti a lunghi tempi procedurali.

Attualmente, per *multi point LV pacing* (Fig.19) si intende una doppia stimolazione tramite un elettrocatetere quadripolare in ventricolo sinistro: in questo modo il medico potrà programmare un segnale prima su una configurazione, poi su una seconda – specificando il ritardo e l'energia – e infine sul ventricolo destro come nella normale stimolazione biventricolare,

con ritardo ed energia programmati.

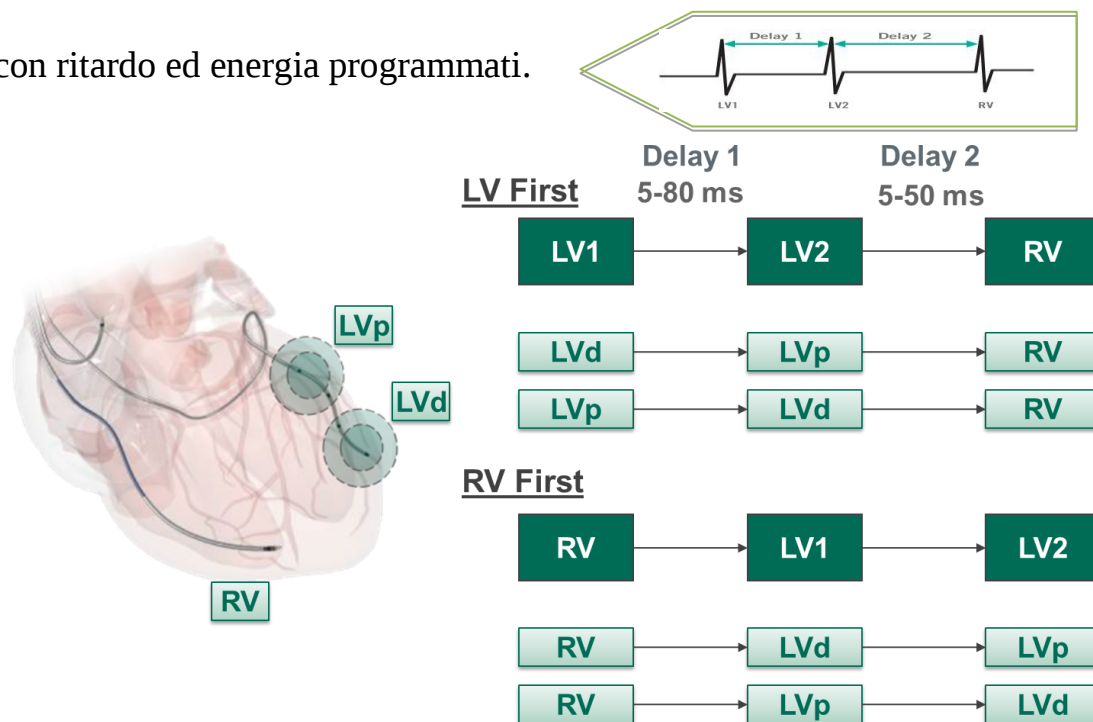


Fig.19

Un recente studio randomizzato monocentrico¹⁵⁰ ha suggerito che una stimolazione sequenziale da due differenti siti di stimolazione ottiene risultati clinici migliori rispetto alla stimolazione convenzionale, già al primo follow-up ecocardiografico dopo tre mesi di trattamento. Ciò è possibile perchè la CRT con una stimolazione sinistra multi-sito conferisce un netto miglioramento nella sincronia interventricolare e quindi un beneficio dal punto vista emodinamico valutabile mediante un grafico pressione-volume (PV loop).

Compatibilità tra dispositivi impiantabili e risonanza magnetica (MRI)

La maggior parte delle Aziende produttrici di dispositivi cardiaci impiantabili hanno sviluppato, negli ultimi anni, sistemi impiantabili che, grazie alla scelta dei materiali e alla relativa struttura, sono certificati come *MR conditional*.

I pazienti portatori di un sistema impiantabile *MR conditional* possono sottoporsi a un esame di risonanza magnetica in determinate condizioni. Tra i fattori decisivi per un esame di risonanza magnetica c'è il rispetto o meno di un'area di esclusione della scansione.

L'esecuzione sicura di un esame di risonanza magnetica nei pazienti portatori di un sistema impiantabile *MR conditional* è possibile solo rispettando determinati requisiti e condizioni generali.

Per l'esecuzione di un esame di risonanza magnetica, infatti, è necessario che vengano controllati e rispettati i seguenti requisiti:

- Il sistema impiantabile sia composto da un pacemaker o un ICD e dai relativi elettrocateri, contrassegnati come *MR conditional*, e che combinati insieme costituiscano un sistema impiantabile *MR conditional*.

- Nel corpo del paziente non vi siano altri dispositivi cardiaci impiantabili funzionanti o non più in uso (p.es. prolunghe per elettrocateteri, adattatori per elettrocateteri o elettrocateteri abbandonati).
- Il sistema sia impiantato da almeno 6 settimane.
- Il sistema impiantabile si trovi nella cavità toracica del paziente.
- La soglia di stimolazione determinata non superi 2,0 V con durata dell'impulso di 0,4 ms.
- L'impedenza dell'elettrocatetere determinata sia compresa tra 200 e 1500 Ω .
- Lo stato di carica delle batterie non sia né ERI né EOS.
- Subito prima dell'esame di risonanza magnetica, il dispositivo impiantabile venga riprogrammato in uno speciale modo MRI.

Durante l'esame di risonanza magnetica è necessario mantenere le seguenti condizioni:

- È necessario avere a disposizione gli strumenti di emergenza per la rianimazione e il personale qualificato.
- Il paziente sottoposto a un esame di risonanza magnetica deve giacere supino.

- Il tasso di assorbimento specifico misurato (SAR), indicato dallo scanner per MRI, non deve superare il valore di 2,0 W/kg.
- Il tasso di assorbimento della testa, indicato dallo scanner per MRI, non deve superare il valore di 3,2 W/kg.
- La durata totale dell'esame di risonanza magnetica, indicata dai tempi delle sequenze di immagini visualizzati sullo scanner per MRI, non deve superare i 30 minuti. Un esame di risonanza magnetica superiore ai 30 minuti può comunque essere eseguito se il campo ad alta frequenza viene disattivato per almeno quattro minuti dopo 30 minuti di esame.
- La durata totale degli esami cumulata per il sistema impiantabile deve essere inferiore a 10 ore. Quando un paziente con un sistema impiantabile viene sottoposto a più esami di risonanza magnetica in successione, la durata di ogni singolo esame viene rilevata e cumulata. La somma corrisponde alla durata di esposizione totale durante la quale i dispositivi impiantabili sono stati sottoposti a un forte campo magnetico statico.
- Durante l'intero esame di risonanza magnetica è necessario monitorare l'emodinamica del paziente effettuando costantemente il rilevamento dei seguenti parametri: saturazione di ossigeno nel sangue, pressione del sangue o ECG.

Lo scanner per MRI deve soddisfare i seguenti requisiti:

- Utilizzo di uno scanner clinico per MRI a tubo chiuso, magneti cilindrici e un campo magnetico statico della potenza di 1,5 T o di 3 T (solo per alcuni dispositivi impiantabili).
- La velocità di variazione (*slew rate*) dei gradienti di campo magnetico dello scanner per MRI non deve superare i 200 T/m/s per asse.
- Per la testa e le estremità sono autorizzate anche bobine di trasmissione e di ricezione locali, oltre a quelle di ricezione locali.
- Per il torace possono essere impiegate solo bobine di ricezione locali.

Area di posizionamento consentita

Durante un esame di risonanza magnetica con un sistema impiantabile con limitazioni (area di esclusione Fig.20) è necessario rispettare l'area di posizionamento consentita, spiegata di seguito:

Partendo dal lato dei piedi, l'area di posizionamento consentita per l'isocentro della bobina ad alta frequenza è all'altezza del grande trocantere. Partendo dalla volta cranica, l'area di posizionamento consentita per l'isocentro è all'altezza degli occhi o sul margine inferiore dell'orbita oculare. Nella pratica significa che la linea di marcatura del localizzatore laser dello scanner per MRI deve trovarsi all'interno dell'area di posizionamento.

Il campo di acquisizione (*field of view*) di uno scanner per MRI è l'area nella quale vengono rilevati i dati inerenti l'immagine. L'area di esclusione della scansione dipende dal campo di acquisizione (*field of view*) dello scanner per MRI e dalle dimensioni del paziente.

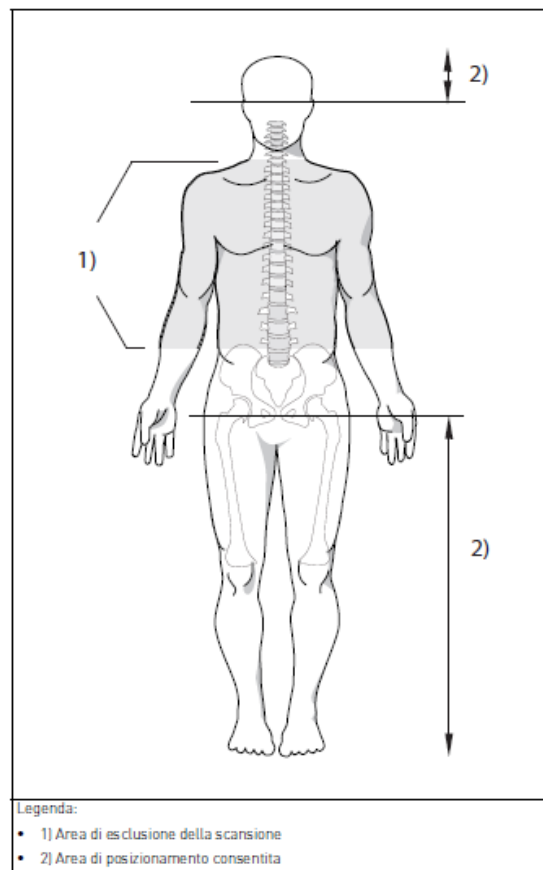


Fig.20

Recentemente sono stati immessi sul mercato dispositivi impiantabili (pacemaker ed ICD) definiti “full body” per i quali non è prevista alcuna area di esclusione.

Loop Recorder “iniettabile”: Reveal Linq

Si stima che ogni anno vi siano circa 850000 pazienti ricoverati per sincope inspiegata e quel che più colpisce è che in più di un terzo dei pazienti colpiti da tali eventi non viene fatta alcuna diagnosi. Inoltre la sincope inspiegata tende ad essere un evento recidivante e per ogni evento successivo al primo il paziente è esposto ad un rischio notevolmente aumentato di danno fisico. A causa della continua paura che si manifesti un nuovo evento, la sincope inspiegata recidivante impatta negativamente sulla qualità di vita dei pazienti tanto quanto una malattia cronica.

Anche lo *stroke* criptogenico è un evento a fronte del quale risulta spesso difficile fare una diagnosi. Si stima che in Europa lo *stroke* criptogenico generi un costo di 38 miliardi di euro ogni anno. Il rischio di uno *stroke* è 4-5 volte più alto quando i pazienti sono affetti da fibrillazione atriale. Il problema è che la fibrillazione atriale non è facile da diagnosticare perché spesso può essere asintomatica e non permanente.

In entrambi questi scenari un efficace monitoraggio continuo della frequenza e del ritmo cardiaco può consentire al paziente di ricevere una diagnosi ed un trattamento appropriati. Per questo motivo il loop recorder (registratore di eventi) si pone come uno degli strumenti diagnostici essenziali nella pratica clinica per l'indagine su pazienti affetti da sincope

inspiegata. Fino a pochi mesi fa, il loop recorder era un dispositivo impiantabile che richiedeva l'esecuzione di una procedura chirurgica per quanto mininvasiva: incisione della cute nella regione pettorale parasternale, creazione della tasca sottocutanea, alloggiamento del dispositivo e sutura. Da qualche mese a questa parte, invece, è stato reso disponibile un dispositivo miniaturizzato, "iniettabile" sotto la cute con una procedura standard, con una maggiore capacità di memoria e che meglio si integra con il servizio di telemonitoraggio del paziente. Si tratta del Reveal Linq prodotto da Medtronic (Fig.21).



Fig.21



Fig.22

Il Reveal Linq è più piccolo dell'87% rispetto ai modelli di loop recorder precedenti, i Reveal DX e XT. Il volume del dispositivo è quindi notevolmente ridotto, il che permette di impiantarli tramite una procedura molto meno invasiva rispetto a quella utilizzata con i modelli DX e XT. Restano invariate le capacità del loop recorder di rilevare il segnale cardiaco grazie al fatto che la distanza interelettroica rimane praticamente immutata. A ridursi di molto sono lo spessore e soprattutto la larghezza del

dispositivo. Anzi, le capacità di *sensing* del Reveal Linq sono addirittura migliorate rispetto al passato poiché su questo modello gli elettrodi vengono trattati con un ulteriore rivestimento di nitruro di titanio. Il nitruro di titanio è un composto già utilizzato per trattare le superfici degli elettrodi sugli elettrocateri impiantabili. Esso rende più porosa la superficie su cui viene depositato e contribuisce così ad aumentare la superficie di contatto effettiva tra l'elettrodo ed il tessuto biologico (il miocardio nel caso degli elettrocateri cardiaci endocavitari, la cute nel caso del Reveal). Questo trattamento riduce il rumore elettrico generato all'interfaccia elettrodo/tessuto, permettendo di rilevare un segnale di qualità superiore. Il Reveal Linq ha un volume di 1.2 cc, pesa 2.5 gr, ha una longevità di 3 anni ed è un dispositivo *MRI conditional*.

Rispetto al passato la procedura di impianto del Reveal Linq è standardizzata nel senso che, con il dispositivo, vengono forniti tutti gli strumenti necessari per cui viene ridotta al minimo la variabilità inter-operatore circa la modalità di esecuzione dell'impianto. Uno dei problemi maggiori riscontrato negli impianti con i modelli precedenti era, infatti, la variabilità tra operatori nella creazione della tasca sottocutanea. Questa, talvolta, poteva essere troppo larga rispetto al dispositivo causando, in cronico, problemi di *undersensing* o *oversensing* che inficiavano la capacità

diagnostica della macchina. Anche una tasca sottocutanea troppo aderente poteva creare problemi tali da aumentare, in cronico, il rischio di decubito del dispositivo. Il Reveal Linq, invece, è già precaricato in uno strumento di inserzione del tutto simile ad una siringa la cui parte terminale, anteriormente, è costituita da un'asticella di plastica che funge da tunnellizzatore. Una volta praticata l'incisione, utilizzando un apposito strumento in dotazione nella confezione, la siringa viene inserita per tutta la lunghezza del tunnellizzatore creando una tasca di lunghezza standard appositamente tarata per poter ospitare agevolmente il dispositivo. Successivamente, lo strumento di inserzione viene ruotato di 180 gradi. In questo modo la tasca viene allargata senza la possibilità che vi sia una significativa variabilità inter-operatore. A questo punto il dispositivo viene inserito attraverso la siringa per mezzo di un apposito stantuffo. Dopodiché si procede alla sutura della cute, che può essere eseguita con *steril strip* o con della seta, a seconda di quello che decide l'operatore in funzione delle condizioni della ferita. Non è controindicato l'utilizzo di una colla cicatrizzante anche se bisogna porre attenzione affinché questa sostanza non arrivi agli elettrodi del Reveal Linq poiché potrebbe comprometterne le capacità di rilevamento del segnale elettrocardiografico. Cambia, anche se di poco, la posizione consigliata per l'impianto. La casa costruttrice

raccomanda di praticare l'incisione all'altezza del quarto spazio intercostale a due centimetri dallo sterno sulla regione pettorale sinistra praticando poi la tunnellizzazione con un'inclinazione di 45 gradi verso l'esterno (Fig.23). In questo modo il Reveal risulta impiantato all'altezza del setto interventricolare il che dovrebbe ottimizzare il *sensing* del segnale cardiaco. In questa posizione, infatti, il dipolo di *sensing* è parallelo al fronte d'onda di depolarizzazione del miocardio. Due studi clinici, MapReveal e subQ-IM, sono stati condotti da Medtronic per determinare la posizione ottimale di impianto.

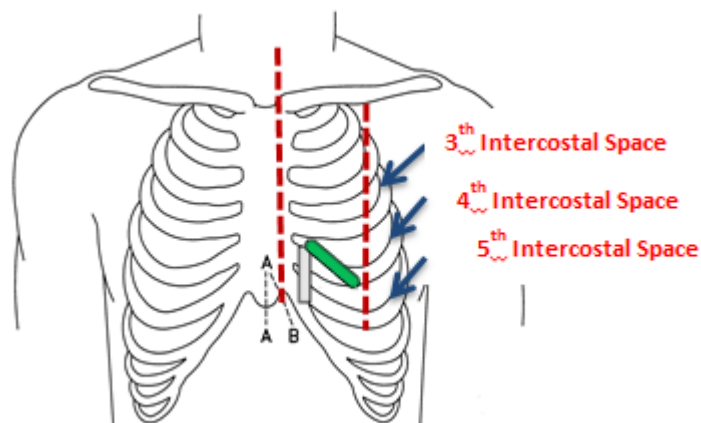


Fig.23

La programmabilità del sistema è resa più agevole grazie all'interfaccia semplificata del programmatore. Ciò che però risulta più interessante è l'aspetto riguardante la personalizzazione automatica di alcuni parametri in base alle informazioni fornite circa l'età del paziente e la ragione del monitoraggio. Abbiamo detto all'inizio, infatti, che il reveal è uno

strumento diagnostico utile a discriminare tra diverse possibili eziologie sulla base di un'unica sintomatologia: la sincope inspiegata recidivante. Le possibili cause sono molto dissimili dal punto di vista elettrocardiografico: la fibrillazione atriale, ad esempio, è un ritmo irregolare rispetto alla tachicardia ventricolare che, a sua volta, presenta generalmente onde più ampie rispetto ai complessi QRS di un ritmo sinusale. Discriminare questa varietà di ritmi e morfologie con un'unica macchina richiede, perciò, delle impostazioni dei parametri che la rendano quanto più sensibile e specifica nei confronti del ritmo che si vuole diagnosticare e che si sospetti sia la causa delle sincope. Il Reveal Linq imposta automaticamente la frequenza di *cut-off* per il riconoscimento delle aritmie ipercinetiche ventricolari al valore di 230 bpm diminuito dell'età del paziente. Per quanto riguarda la *detection* di fibrillazione atriale, il Reveal Linq presenta un nuovo algoritmo in grado di distinguere tra un episodio reale di FA ed un ritmo sinusale con battiti atriali ectopici. Questa funzione, chiamata *P-SENSE*, individua la presenza o meno di onde P all'interno di un sospetto episodio di fibrillazione atriale aumentando così la specificità della *detection*. Questo metodo di esclusione del battito ectopico atriale, la soglia di sensibilità alla rilevazione di fibrillazione atriale e le condizioni di memorizzazione degli episodi di FA rilevati sono tre parametri del Reveal

Linq che vengono automaticamente impostati nel momento in cui si decide la ragione del monitoraggio. Tale parametro viene programmato nella fase che precede l'impianto e può assumere nove possibili valori. Ad esempio, nel caso in cui si scelga come ragione del monitoraggio il valore "suspected AF", il dispositivo imposterà automaticamente un valore meno aggressivo per l'esclusione del battito ectopico, un valore più sensibile per la rilevazione degli episodi di FA e delle condizioni di memorizzazione degli episodi più favorevoli alla conservazione di evidenze riguardanti la fibrillazione atriale. Se, invece, la ragione del monitoraggio è "ventricular tachycardia", i tre valori di cui sopra verranno automaticamente impostati per rendere il Reveal meno sensibile alla rilevazione di fibrillazione atriale visto che non è quello il principale oggetto della ricerca diagnostica. Resta, anche nel Reveal Linq, la possibilità per il paziente di registrare all'interno del dispositivo episodi sintomatici servendosi di un apposito telecomando da azionare nei minuti che seguono la manifestazione dei sintomi. La capacità di memoria del Reveal Linq è aumentata del 20% rispetto ai precedenti modelli DX e XT ed ammonta a 59 minuti totali di registrazione. Di questi, 30 minuti sono dedicati alla memorizzazione degli episodi sintomatici (33% in più rispetto ai modelli precedenti) e 29 sono riservati per la registrazione di episodi rilevati automaticamente (7% in più

rispetto ai modelli precedenti).

Oltre ad essere un dispositivo miniaturizzato, più semplice da impiantare e con capacità diagnostiche e di memorizzazione avanzate, il Reveal Linq è anche stato progettato per integrarsi meglio con il sistema di monitoraggio remoto CareLink. Rispetto al passato, migliora la connettività del trasmettitore domestico, che ora non necessita più di un collegamento ad una linea telefonica fissa trasmettendo invece su linea GSM con la possibilità di funzionare in roaming su 80 Paesi in tutto il mondo. Ma soprattutto migliora la connettività del Reveal Linq, che rispetto ai modelli precedenti è stato equipaggiato con un'antenna in grado di eseguire trasmissioni wireless. Fino al Reveal DX ed XT, infatti, l'unica possibilità di seguire da remoto un loop recorder impiantabile era quella di istruire il paziente chiedendogli di eseguire periodicamente delle trasmissioni manuali che consentivano il follow-up remoto. Il successo della gestione remota, dunque, dipendeva in gran parte, se non totalmente, dalla *compliance* del paziente e per quanto le operazioni da compiere fossero molto semplici, non di rado ci si trovava a gestire situazioni di stallo dovute alla scarsa confidenza di alcuni pazienti con la tecnologia. Oggi il nuovo trasmettitore MyCareLink (Fig.22) è più intelligibile perché dotato di uno schermo LCD a colori che mostra al paziente ogni singola operazione da

eseguire per trasmettere un'interrogazione al sistema CareLink. In più, la possibilità di avere trasmissioni wireless dal dispositivo al sistema di monitoraggio remoto rende in qualche modo indipendente il processo di monitoraggio remoto dalla *compliance* del singolo paziente. Questa indipendenza non è totale in quanto, come descriveremo di seguito, non è possibile prescindere dalle trasmissioni manuali del paziente se si vuole ottenere una visione completa del contenuto informativo del reveal Linq. Si tratta, comunque, di un passo avanti, che agevola il processo di *follow-up* remoto snellendo un po' alcuni aspetti. È da notare che la comunicazione wireless è possibile solo in maniera unidirezionale dal Reveal Linq al trasmettitore domestico; per esigenze di gestione del consumo energetico, durante l'impianto ed il follow-up ambulatoriale la connessione con il programmatore resta di tipo non wireless per non impattare eccessivamente sul consumo di batteria. La trasmissione wireless è quotidiana: ogni giorno il dispositivo invia al server CareLink una sintesi del contenuto di memoria delle 24 ore precedenti. Questa trasmissione viene automaticamente archiviata se non contiene alcuna informazione relativa a nuovi episodi registrati. In caso contrario la trasmissione viene conservata sulla pagina principale delle trasmissioni ed al medico responsabile del follow-up viene inviata una notifica, chiamata *CareAlert*, che può essere una mail o un sms.

I *CareAlert* possono essere impostati sul sito CareLink e personalizzati sia a livello di clinica (stesso setup per tutti i pazienti) che a livello del singolo paziente. La trasmissione automatica quotidiana contiene un solo evento; in caso di registrazione di più eventi quello che viene trasmesso è l'evento con priorità più alta. La priorità di invio degli eventi viene stabilita automaticamente dal Reveal Linq in fase di impianto ed è funzione della ragione del monitoraggio indicata dal medico. Se, ad esempio, la ragione del monitoraggio è “sincope” allora la priorità degli eventi da trasmettere è: pausa, bradicardia, tachicardia. Se, invece, la ragione del monitoraggio è “tachicardia ventricolare” allora la priorità degli eventi da trasmettere è: tachicardia, pausa, bradicardia. Per ottenere l'intero contenuto di memoria del dispositivo è necessario che il paziente esegua una interrogazione manuale. Questa operazione, infatti, trasferisce al sistema di monitoraggio remoto le informazioni relative a tutti gli episodi memorizzati ed ai trend della diagnostica clinica. A ciascun tipo di trasmissione è associato un report specifico. In particolare, in corrispondenza dell'evento presente in una trasmissione quotidiana è generato un report di evento contenente l'ECG dell'episodio, i contatori associati a ciascun tipo di episodio, le osservazioni generate dal dispositivo ed i trend della diagnostica clinica. L'interrogazione manuale del paziente genera, invece, un report completo

contenente l'ECG corrente, i contatori degli episodi sia dall'ultima trasmissione manuale che *lifetime*, le osservazioni, i trend della diagnostica clinica, gli episodi con i relativi ECG e le note. Infine, indipendentemente dalle attività di trasmissione quotidiana e manuale, ogni 31 giorni il sistema CareLink genera un report riepilogativo che contiene: l'ECG corrente, i contatori dall'ultimo report riepilogativo e *lifetime*, le osservazioni, i trend della diagnostica clinica e l'episodio più lungo di fibrillazione atriale eventualmente presente.

LA TELEMEDICINA

La telemedicina può essere definita come l'insieme delle tecniche mediche e informatiche che permettono di fornire servizi sanitari a distanza, a fini di diagnosi, trattamento e prevenzione delle malattie.

Applicare le ICT (*Information communication Technology*) in ambito medico significa rispondere con tempestività alle esigenze diagnostiche dei pazienti indipendentemente da dove essi risiedano.

La telemedicina ha reso possibile la consultazione remota di esperti aumentando la disponibilità di specialisti per le consulenze.

Una delle motivazioni principali per l'adozione di strumenti di

telemedicina è stata e rimane il contenimento delle spese sanitarie in quanto risulta chiaro che avere a disposizione strumenti che evitano lo spostamento del medico per servire aree o pazienti disagiati, dovrebbe permettere anche una diminuzione delle spese, come pure l'uso di personale non altamente specializzato come tramite tra paziente e medico specialista.

I soggetti coinvolti sono:

1. il *fruitore del servizio*, che può essere il medico curante oppure il paziente stesso (“colui che trasmette i dati”);
2. il *medico consulente*, che effettua a distanza la prestazione sanitaria (“colui che riceve”);
3. il *fornitore dei servizi e/o degli strumenti necessari* alla realizzazione compiuta della prestazione sanitaria.

Per quel che riguarda i dati trasmessi è importante notare che, essendo la telemedicina un'applicazione medica, ogni dato trasmesso può essere cruciale nel trattamento di un paziente, e pertanto va dedicata ogni cura possibile alla sua manipolazione, sia relativamente alla qualità che alla privacy e sicurezza durante la trasmissione¹⁰⁵. È necessario che il paziente sia adeguatamente informato delle caratteristiche del servizio, dei possibili rischi correlati, delle

precauzioni che si intende attivare per ridurre tali rischi e, in particolare, per garantire la riservatezza delle informazioni raccolte.

Sulla base di tali informazioni, il paziente dovrà acconsentire o meno alla prestazione sanitaria erogata attraverso un sistema di telemedicina. A tale informativa, strettamente connessa alla natura di atto medico della telemedicina, si deve aggiungere l'informativa prescritta dal "Codice Privacy", a seguito della quale il paziente dovrà acconsentire preventivamente e per iscritto al trattamento dei dati sensibili interessati dai servizi di telemedicina.

La sicurezza dei dati

Il fornitore dell'infrastruttura tecnica che consente il servizio di telemedicina deve garantire un elevato livello di sicurezza nel trattamento e nella trasmissione dei dati sanitari, attraverso sistemi e strumenti in grado di garantire la qualità del dato ricevuto (ovvero garantire che ciò che viene ricevuto sia identico a ciò che viene trasmesso), nonché la riservatezza e la sicurezza dei dati. Pertanto, è opportuno che il fornitore di servizi applichi alcune pratiche comuni, quali:

- l'autenticazione dei singoli utenti del sistema informatico,

tramite *password* segrete e da mantenersi tali, in modo da consentire un riconoscimento univoco del soggetto che in quell'istante sta fornendo o avendo accesso ai dati clinici;

- la definizione dei diritti di accesso alle informazioni cliniche;
- la registrazione degli accessi alle informazioni cliniche;
- la cifratura dei dati in fase di trasmissione e la protezione da virus informatici.

L'attribuzione dei ruoli

Anche nel caso dei servizi di telemedicina è opportuno attribuire specifici ruoli ai vari soggetti coinvolti nel trattamento di dati personali in modo chiaro. In particolare, occorre organizzare i soggetti coinvolti secondo il “Codice Privacy”, ossia:

- il “titolare” del trattamento dei dati, ruolo che sarà ricoperto dal centro ospedaliero oppure dal fornitore dei servizi necessari alla realizzazione della prestazione sanitaria telemedica;
- il “responsabile” del trattamento, nominato per iscritto dal titolare, individuato nell'istituto ospedaliero o nel fornitore di servizi;
- gli “incaricati” del trattamento dei dati, ossia i medici o il

personale sanitario incaricati per iscritto dal titolare o dal responsabili a trattare i dati.

Iniziative in ambito Europeo

Tra gli interventi registratisi in materia in ambito europeo è opportuno segnalare le **Linee guida per la telemedicina**¹⁰⁶ emanate dal CPME (Comitato Permanente dei Medici Europei), associazione non profit costituita dalle associazioni nazionali di medici degli Stati membri dell'Unione Europea, che si occupa, tra l'altro, di promuovere standard di pratica medica nell'applicazione della telemedicina.

Il documento mette in particolare evidenza l'aspetto della corrispondenza tra medico e paziente, che in telemedicina avviene essenzialmente tramite posta elettronica. A questo proposito il medico dovrà adottare particolari accorgimenti al fine di garantire la riservatezza dei dati trattati, in particolare:

- e-mail, *username* e *password* dovranno essere trattati come informazioni confidenziali;
- il computer utilizzato per le comunicazioni con il paziente deve essere collocato in modo tale che lo schermo non sia visibile da altri se non il medico;

- qualora il medico debba lasciare la stanza nella quale si trova il server dovrà disconnettersi dal proprio account oppure utilizzare uno *screen saver* protetto da *password*;
- qualora vi sia necessità di stampare le e-mail, i documenti stampati saranno trattati come ogni altro documento confidenziale inerente la salute del paziente;
- il server utilizzato per le comunicazioni via e-mail deve essere dislocato in un luogo sicuro e accessibile solo a soggetti autorizzati.

IL CONTROLLO REMOTO DEI DISPOSITIVI IMPIANTABILI

I moderni dispositivi impiantabili, pacemaker (PM), defibrillatori (ICD), dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT), *loop recorder* prodotti dalle varie aziende sono in grado di memorizzare una quantità sempre maggiore di informazioni diagnostiche relative al funzionamento del dispositivo, all'incidenza di aritmie, a misure fisiologiche sullo stato del paziente e a indicatori della funzione cardiovascolare. L'invecchiamento della popolazione, l'ampliarsi delle indicazioni all'impianto di ICD, il trattamento con *device* di

nuove patologie ha portato a una espansione esponenziale dell'utilizzo dei dispositivi e a un aumento del numero e della complessità clinica dei pazienti che afferiscono ai centri di cardiostimolazione. In particolare, l'introduzione della terapia elettrica dello scompenso cardiaco fa affluire negli ambulatori di controllo pacemaker e ICD pazienti complessi che necessitano di controlli frequenti e nei quali l'ottimizzazione della programmazione del dispositivo e della terapia medica trovano gli elementi chiave nelle informazioni memorizzate dal dispositivo.

Il controllo dei pazienti con dispositivi impiantabili costituisce un carico di lavoro pesantissimo per le strutture sanitarie, difficilmente sostenibile a breve-medio termine.

Il monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili messo a punto da tutte le maggiori aziende produttrici può contribuire a facilitare e rendere più rapido ed efficace il *follow-up* di tali pazienti.

Nella maggior parte dei pazienti con pacemaker o ICD i controlli ambulatoriali vengono in genere eseguiti ogni 3-12 mesi a seconda della organizzazione del centro, della complessità del paziente e del tipo di dispositivo impiantato¹⁰⁷. Inoltre, molti pazienti richiedono visite addizionali, non programmate, per analizzare sintomi che

possono essere o meno correlati alla cardiopatia sottostante o al funzionamento del dispositivo. Altri controlli sono eseguiti in caso di eventi clinici non legati alla cardiopatia quali un intervento di chirurgia non cardiaca, esami diagnostici e altro. L'erogazione di terapie appropriate o non appropriate rappresenta una causa comune di visite di controllo non programmate.

I principali limiti dell'organizzazione tradizionale sono rappresentati da:

- diagnosi ritardata di malfunzioni del sistema generatore – elettrodi o di una scarica inaspettata della batteria specie per dispositivi sottoposti a “*recall*” da parte delle aziende costruttrici;
- acquisizione differita delle informazioni diagnostiche memorizzate dal dispositivo relative ad aritmie, *trend* di frequenza, comportamento del ritmo spontaneo, interventi degli ICD;
- reazione differita a cambiamenti dello stato clinico;
- ritardo nella valutazione degli effetti delle modifiche terapeutiche introdotte;
- ingente impiego di tempo e risorse per il controllo periodico di pazienti nei quali non sussistono problemi tecnici o clinici.

Il monitoraggio remoto può rappresentare una risposta a questi limiti. La sfida è quella di trovare un modo di controllare un maggior numero di pazienti portatori di *device* in minor tempo ma mantenendo elevati, in modo costante, gli standard di qualità delle cure. Tale scenario, destinato sempre più ad ampliarsi, può essere gestito solo se si prevede un cambiamento nei modelli organizzativi che preveda un pieno coinvolgimento e integrazione delle figure professionali coinvolte nel team di gestione del paziente portatore di dispositivo (clinici, elettrofisiologi, tecnici, infermieri).

Il controllo remoto consente una continua raccolta di informazioni relative allo stato clinico del paziente e tecniche relative allo stato di funzionamento del dispositivo senza la presenza fisica dello stesso in ambulatorio. Non è da intendersi come un trattamento ma come un diverso modo di organizzare l'assistenza.

Tale sistema è particolarmente utile per i pazienti che hanno difficoltà di accesso alle cure per problemi geografici, di trasporto, di infermità, logistici. La raccolta delle informazioni può richiedere la partecipazione attiva o meno del paziente, a seconda del tipo di tecnologia utilizzata. La continua monitorizzazione e analisi dei trend dei vari parametri clinici e tecnici ha lo scopo di attivare dei

meccanismi di controllo e quindi facilitare il management del paziente.

Tra i fini del controllo remoto è quello di ridurre l'utilizzazione del consumo di risorse sanitarie attraverso riduzione delle visite di controllo ambulatoriali, riduzione delle reospedalizzazioni, miglioramento della qualità di vita del paziente, maggiore efficienza nel management del dispositivo.

In sintesi i vantaggi potenziali del controllo remoto includono:

- identificazione precoce di problemi tecnici del dispositivo e degli elettrocateri e in particolare delle malfunzioni; valutazione continua dello stato della batteria e delle funzioni di *sensing*, soglia e impedenza;
- identificazione precoce dei cambiamenti dello stato clinico del paziente: aritmie atriali e ventricolari, *trend* della frequenza cardiaca, progressione dello scompenso, variazione del peso corporeo, attività fisica;
- reazione tempestiva alle variazioni dello stato clinico e valutazione tempestiva dei cambiamenti terapeutici introdotti;
- riduzione e ottimizzazione del numero dei follow-up ambulatoriali;

- migliore ottimizzazione nell'allocazione delle risorse del sistema sanitario.

Il controllo remoto dei dispositivi sembra ormai una necessità clinica e sociale non più eludibile.

La tecnologia avanzata e affidabile ormai prontamente utilizzabile¹⁰⁷, le scarse risorse finanziarie, lo spropositato aumento dei carichi di lavoro nei centri di cardiostimolazione ne impongono un immediato e diffuso utilizzo. Si aprono ovviamente scenari nuovi, di vario ordine, culturale, organizzativo, medico legale, che devono essere definiti.

Ciò comporterà una radicale modifica dei sistemi organizzativi in ambito sanitario, e dei rapporti tra paziente, medico, infermiere e tecnico al fine di ottimizzare l'efficienza e l'efficacia del sistema, migliorare la qualità dell'assistenza e conservare il rapporto umano interpersonale in un sistema ad alto contenuto tecnologico.

Le tecnologie di telemonitoraggio disponibili

Il monitoraggio remoto dei dispositivi di stimolazione e defibrillazione cardiaci impiantabili, come li intendiamo oggi, è stato ideato e realizzato tra il 1999 e il 2000, sfruttando la rivoluzione in atto che ha permesso la larga e diffusa disponibilità dei sistemi

elettronici miniaturizzati e di telefonia senza fili.

Tra il 2000 e 2001 è stato realizzato un prototipo, non commercializzato, inserendo un sistema di trasmissione a radio frequenza in un comune pacemaker DDD, in quel momento regolarmente commercializzato e in uso, in grado di trasmettere automaticamente a intervalli programmabili i dati raccolti dalla “memoria” di quel dispositivo.

L’invio di tali dati avveniva, tramite un’antenna posta nel connettore del PM, sotto forma di sms, attraverso un oggetto che era una combinazione di ricevitore e telefono cellulare, necessariamente situato entro un raggio di due metri, che a sua volta trasferiva i dati ad un centro servizi e quindi al medico sotto forma di fax.

Un congruo numero di tali dispositivi, con la possibilità di attivazione e disattivazione della funzione di telemonitoraggio mediante il programmatore del dispositivo, completi del sistema di trasmissione, successivamente denominato *CardioMessenger®*, è stato fornito a 11 centri europei (tra cui due italiani), per uno studio sulla fattibilità pratica della tecnologia, sui vantaggi reali ottenibili, sul riscontro d’eventuali problematiche e sul grado di soddisfazione percepito dal paziente.

Tale studio ha dimostrato, secondo le attese, il buon funzionamento del sistema denominato *Biotronik Home Monitoring*TM (HM), con tempi di trasmissione-ricezione dei dati nel 97% dei casi entro 3 minuti e un elevato grado di soddisfazione da parte dei pazienti, con un limite costituito dalla copertura geografica della rete GSM.^{105,108}

Questa esperienza ha stimolato tutte le principali aziende produttrici a sviluppare sistemi analoghi.

Più di recente è stato introdotto anche un modello fisso, da collegare ad una linea telefonica terrestre, per garantire il monitoraggio di pazienti in luoghi non coperti da reti GSM.

A partire dal 2004, le tre principali aziende produttrici nordamericane hanno iniziato a fornire, con vari gradi di avanzamento, propri sistemi di monitoraggio a distanza.

Sia pure con differenze tra loro, il comune denominatore di questi ultimi sistemi è apparso essere l'utilizzo di una linea telefonica fissa per la trasmissione finale dei dati. Per questo aspetto, tali aziende, sono state verosimilmente influenzate dalla pratica consolidata, iniziata e costantemente utilizzata dagli anni Settanta, di una sorta di controllo a distanza, chiamata TTM (acronimo per *Trans Telephonic Monitoring*), per monitorare lo stato di carica delle pile allo zinco-

mercurio, allora utilizzate nei dispositivi di cardiostimolazione e caratterizzate da una curva di scarica rapida e poco prevedibile.

Con lo sviluppo e l'introduzione delle varie versioni dei nuovi sistemi di monitoraggio, le aziende produttrici hanno attivato anche dei propri centri di servizio con sistemi che utilizzano siti internet protetti, con accesso riservato, per rendere disponibili i dati ottenibili. Le principali caratteristiche e differenze dei vari sistemi di monitoraggio remoto attualmente presenti sul mercato sono illustrate nella figura 24.

	Biotronik Home Monitoring	Medtronic CareLink	Boston Scientific Latitude	Sorin Smartview	St. Jude Merlin.net
Comunicazione wireless con il trasmettitore	Radiofrequenza	Radiofrequenza	Radiofrequenza	Radiofrequenza	Radiofrequenza
Trasmissione dati	GSM	Telefono analogico e GSM	Telefono analogico	Telefono analogico e GSM	Telefono analogico e GSM
Trasmettitore	Mobile o fisso	Fisso	Fisso	Fisso	Fisso
Frequenza di trasmissioni	FU programmati, FU giornalieri, eventi di allarme	FU programmati, eventi di allarme, a richiesta del paziente	FU programmati, eventi di allarme	FU programmati, eventi di allarme	FU programmati, eventi di allarme
FU remoto	Si	Si	Si	Si	Si
Monitoraggio remoto	Si	Si	Si	Si	Si
Metodo di notifica	SMS, e-mail, fax	SMS, e-mail	Tel, fax	SMS, e-mail, fax	SMS, e-mail, fax
Feedback al paziente tramite il trasmettitore	Luce LED che indica il corretto funzionamento del trasmettitore o telefono alla clinica	Conferma di corretta interrogazione e trasmissione dei dati	Testo automatico e messaggio audio	Luce LED che indica lo stato del trasmettitore	Luce LED che indica necessità di contattare la clinica e messaggi telefonici automatici
IEGM (in tempo reale durante il monitoraggio remoto)	30 s (IEGM mensile periodico)	10 s	10 s	7 s	30 s
IEGM (episodi aritmici)	Tutti gli episodi memorizzati	Tutti gli episodi memorizzati	Tutti gli episodi memorizzati	Tutti gli episodi memorizzati	Tutti gli episodi memorizzati
Marchio FDA e CE	Si	Si	Si	Si	Si
Caratteristiche speciali	- Test di soglia automatici per VD e VS, manda messaggi telefonici al paziente - Monitoraggio dello scompenso, misurazione dell'impedenza intratoracica (solo marchio CE) - Possibilità di configurare allarmi gialli e rossi - Allarmi configurabili on-line, chiamate al paziente - Possibilità di esportare i file in modo elettronico - Dispositivi disponibili per il monitoraggio remoto	- Test di soglia automatici per AD, VD e VS (Consulta e Protecta XT) - Sistema di monitoraggio dei fluidi polmonari Optivol - Possibilità di configurare allarmi gialli e rossi - Monitoraggio remoto di ILR - PDF dei rapporti di ogni paziente - Qualsiasi dispositivo già impiantato può essere seguito con il monitoraggio remoto	- Possibilità di trasmissione wireless del peso corporeo e della pressione arteriosa - Possibilità di trasmettere dati ai medici curanti - Possibilità di configurare allarmi gialli e rossi - Possibilità di esportare i file in modo elettronico	- Trasmissioni iniziate dal paziente - Smartview HF con Ph.D clinical status - PDF dei rapporti di ogni paziente - Possibilità di accesso dei dati da cardiologi a medici generici	- Possibilità di configurare gli eventi di allarme on-line - Messaggi telefonici ai pazienti - Allarme CoRVUE - Test di soglia automatici per AD, VD e VS (ICD di ultima generazione)

AD, atrio destro; CE, Comunità Europea; FDA, Food and Drug Administration; FU, follow-up; ICD, defibrillatore impiantabile; IEGM, elettrogramma endocavitario; ILR, loop recorder impiantabile; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.
Modificata da Dubner et al.⁶.

Fig. 24 (GIC • Volume 14 • Numero 4 • Aprile 2014 – 253-261)

Compatibilità con i sistemi di archiviazione elettronica

Tutte le soluzioni presenti sul mercato a oggi (*Home Monitoring™*, *Biotronik*; *Merlin™.net*, *St. Jude*; *Carelink Network®*, *Medtronic*; *Latitude®*, *Boston Scientific*) sono in grado di interfacciarsi con i sistemi elettronici di archiviazione di dati medici (EMR, *Electronic Medical Records*). Ciò è reso possibile dall'adozione nella gestione e trasmissione dei dati dello standard HL7, oppure della disponibilità di pacchetti software di conversione in HL7 dei dati stessi (HL7, *Health Level 7* è uno standard per la interoperabilità dei sistemi di gestione di dati amministrativi e clinici). Dal punto di vista pratico, i sistemi attualmente funzionanti prevedono un accesso ai dati attraverso una interfaccia web, di tipo sicuro e con autenticazione degli utenti attraverso nome utente e password. Per quanto riguarda l'aspetto relativo alla raccolta e archiviazione dei dati, tutte le soluzioni presenti sul mercato, come accennato in precedenza, raccolgono i dati in archivi gestiti direttamente dal produttore del dispositivo o dati in gestione a società specializzate, sollevando quindi la struttura clinica da questa responsabilità. In generale, l'accesso a questi dati è gestito attraverso protocolli che utilizzano le tecnologie più avanzate allo stato dell'arte per quanto riguarda gli aspetti relativi alla

conservazione, sicurezza e riservatezza dei dati.

Affidabilità dei sistemi di trasmissione dati e interferenze con altri sistemi di telecomunicazione

Un'analisi dell'affidabilità di questi sistemi deve considerare sia le componenti tecnologiche e umane coinvolte nel processo di acquisizione e trasmissione del dato strumentale dal dispositivo al centro di raccolta e analisi, sia la precisa definizione delle finalità del sistema di monitoraggio stesso. Sebbene infatti il monitoraggio remoto di dispositivi impiantabili cardiaci possa essere di aiuto nell'identificare anche eventi clinici significativi e/o cambiamenti nello stato complessivo del paziente, allo stato attuale non può essere considerato comunque un sistema per la gestione di situazioni di urgenza/emergenza.

In generale, l'utilizzo di tecnologie di tipo digitale garantisce la corretta ricezione dei dati. È infatti estremamente improbabile la ricezione di un dato errato o corrotto. In altre parole, mentre la qualità del dato ricevuto non rappresenta un problema, ciò che potrebbe venire a mancare è l'intera trasmissione di una interrogazione o di un allarme o l'impossibilità da parte della struttura clinica ad accedere ai

dati trasmessi. Se il sistema di monitoraggio remoto è utilizzato in alternativa al controllo periodico del dispositivo, per ridurre il carico di lavoro della struttura clinica e gli accessi da parte del paziente, i sistemi attuali si sono dimostrati sufficientemente affidabili, sia che si tratti di sistemi con tecnologia *wireless* che di sistemi via cavo. Più complessa è invece l'analisi della affidabilità di questi sistemi qualora siano utilizzati anche per il controllo dello stato clinico del paziente e per la gestione degli eventuali allarmi. In questo contesto la certezza della ricezione del dato dipende dalla affidabilità delle tecnologie impiegate (per es. rete GSM e UMTS, oppure servizio ADSL) e per molte di esse non esiste tuttora una certificazione per uso specifico in campo medico come servizio di emergenza. Inoltre, per alcuni sistemi è determinante la capacità del paziente di mantenere le condizioni per l'interrogazione automatica oppure a domanda del dispositivo (per es. distanza dal trasmettitore *wireless* oppure disponibilità della rete telefonica per la connessione del modem) e dalla affidabilità del sistema di ICT (*Information and Communication Technology*) della struttura clinica. Non bisogna inoltre dimenticare la necessità di realizzare un servizio di controllo periodico dei dati e di gestione degli allarmi. Ciò implica una stretta collaborazione con chi gestisce e

garantisce l'accesso a internet, in modo da mettere a punto procedure rapide di intervento in caso di malfunzionamenti e/o interruzioni del servizio. Tutti questi aspetti, evidentemente, hanno una criticità minore nel caso del semplice controllo periodico del dispositivo, per il quale il rischio associato a una mancata trasmissione può essere gestito mediante appropriate procedure.

È comunque importante sottolineare che, poiché il controllo dei dati inviati dal dispositivo avviene attraverso un accesso internet mediante struttura, la rete informatica della struttura clinica, è necessario che i servizi che gestiscono l'infrastruttura di rete siano a conoscenza del tipo di utilizzo che ne viene fatto. Nel caso in cui il sistema di controllo remoto venga utilizzato anche per il controllo periodico dello stato del paziente e degli eventuali allarmi, è necessario predisporre un sistema di procedure (possibilmente scritte) da utilizzare per garantire l'affidabilità del sistema e gestire l'eventuale rischio clinico associato. Nei sistemi di tipo *wireless* inoltre il rischio potenziale di malfunzionamenti dovuti a interferenza con altri sistemi tecnologici che utilizzano onde elettromagnetiche (principalmente telefonia cellulare GSM e UMTS, ma anche sistemi di accesso a internet senza fili e connessioni *wifi* tra computer all'interno delle abitazioni) è

minimizzato dall'esistenza di una frequenza dedicata *wireless* (MICS 402 – 405 Mhz). A tutt'oggi non sono stati pubblicati casi di malfunzionamento di sistemi di controllo remoto riconducibili a interferenze elettromagnetiche. Uno studio specifico sul sistema *Home Monitoring™ Biotronik* non ha evidenziato nessuna suscettibilità nei confronti di telefoni cellulari di tipo GSM¹⁰⁹.

Tutela dei dati personali e legge sulla privacy: La normativa

La Direttiva europea 1995/46/CE relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali è stata recepita nell'ordinamento italiano con la Legge n. 675/1996. A ciò hanno fatto seguito diversi interventi normativi poi culminati nel decreto legislativo n. 196/2003, il cosiddetto “Codice Privacy”, che attualmente racchiude l'intera disciplina in materia di protezione dei dati personali.

Informativa e consenso dell'interessato

La legge richiede che in tale atto medico “l'interessato” debba essere previamente informato circa:

- a) finalità e modalità del trattamento cui sono destinati i dati;

- b) la natura obbligatoria o facoltativa del conferimento dei dati;
- c) le conseguenze di un suo eventuale rifiuto;
- d) i soggetti o le categorie di soggetti cui i dati personali possono essere comunicati o che possono venirne a conoscenza;
- e) il diritto di accesso e gli altri diritti riconosciuti all'interessato;
- f) gli estremi identificativi del “titolare” e, se designato, del “responsabile” del trattamento.

Secondo il principio generale, queste informazioni dovranno essere seguite dal consenso liberamente espresso dell'interessato.

IL MONITORAGGIO REMOTO: CAMPI DI APPLICAZIONE

Il monitoraggio remoto nella gestione degli “advisories e recall”

La crescente complessità e diffusione dei dispositivi impiantabili dotati di una tecnologia sempre più avanzata e sofisticata, al fine di soddisfare le esigenze di cliniche del medico e le aspettative del paziente, pone inevitabilmente il problema della performance e della affidabilità a breve e a lungo termine della tecnologia utilizzata in clinica. La *performance* di un *device* , definita come il numero di percentuale di dispositivi di quel determinato modello funzionante in

maniera corretta in un tempo definito, è funzione di diverse variabili note come: la qualità tecnica dei materiali con cui è stato prodotto, l'esperienza dell' operatore e la tecnica di impianto eseguita, la modalità con cui si eseguono i follow-up etc.

La sensibilità nei confronti di tale problematica, molto sentita dalla *Food and Drug Administration* e dalle Società Scientifiche Internazionali, è cresciuta dopo che un numero significativo di “*recall o safety advisory*” relativi alla performance a lungo termine di elettrocatereteri, pacemaker e ICD prodotti dalle maggiori ditte è stato comunicato ai medici e alle istituzioni sanitarie negli ultimi anni¹¹⁰⁻¹¹², pertanto hanno elaborato documenti finalizzati alla definizione del problema, alla standardizzazione della terminologia ed alla stesura di apposite linee guida comportamentali¹¹³. La malfunzione in genere era grave e poteva compromettere la corretta erogazione delle terapie di stimolazione e di shock con possibili gravi conseguenze per la salute del paziente, in taluni casi potenzialmente letali. Per garantire la massima protezione del paziente è stato in genere suggerito di sostituire il dispositivo soggetto ad “*recall o advisory*” nelle situazioni cliniche di maggior rischio (pazienti pacemaker dipendenti, pazienti sottoposti a impianto di ICD in prevenzione secondaria e in quelli

impiantati in prevenzione primaria ma con storia di interventi appropriati del dispositivo su tachiaritmie ventricolari). Questi criteri hanno determinato l'esecuzione di numerosi interventi di sostituzione preventiva. Questa strategia tuttavia non si è dimostrata scevra da rischi.

In un'esperienza nordamericana in una popolazione di pazienti sottoposti a sostituzione preventiva di un ICD in “*recall*”, il tasso di complicanze maggiori è stato del 5,8% con una mortalità dello 0,4%¹¹⁴. L'introduzione e la diffusione dei sistemi di controllo remoto può modificare radicalmente la strategia gestionale degli “*advisories*”. Una sorveglianza continua su base quotidiana del dispositivo con allarmi in caso di eventi critici consente una reazione molto tempestiva all'insorgenza di una avaria.

Il riconoscimento precoce di questa situazione consente di richiamare il paziente e sostituire, per esempio, il catetere fratturato prima che il paziente stesso possa ricevere shock inappropriati. Tali eventi spesso si presentano sotto forma di tempesta elettrica e possono potenzialmente indurre fibrillazione ventricolare per una non corretta sincronizzazione dello shock sull'attività ventricolare. L'utilizzo sistematico del controllo remoto potrebbe consentire l'adozione di

atteggiamenti conservativi in molti casi e di evitare un certo numero di reinterventi a scopo preventivo.

Esperienze cliniche preliminari hanno confermato le potenzialità del monitoraggio remoto. In una popolazione di 69 pazienti portatori di ICD seguita prospetticamente, Hauck M e coll.¹¹⁵ hanno documentato una sensibilità del 75% del controllo remoto nel riconoscimento precoce di severi eventi avversi legati a una malfunzione del sistema impiantato, con un anticipo nella diagnosi di 2-5 mesi rispetto al controllo ambulatoriale. In una popolazione di 54 pazienti con disfunzione dell'elettrocatteter da defibrillazione, Spencker e coll.¹¹⁶ hanno dimostrato che l'incidenza di shock inappropriati e/o inibizione sintomatica della stimolazione era del 27,3% nei pazienti seguiti in remoto versus il 53,4% in quelli seguiti con follow-up tradizionale ($p < 0,05$).

Criticità nell'uso del controllo remoto nella sorveglianza dei dispositivi e degli elettrocatteteri in “*advisory*” sono da un lato la modalità di insorgenza della malfunzione (progressiva o improvvisa, stabile o intermittente) e dall'altro i tempi necessari al riconoscimento e notificazione degli eventi critici da parte dei sistemi di controllo remoto disponibili. Per definizione, il controllo remoto non consente

una reazione in tempo reale agli eventi e non costituisce di per sé un sistema deputato a trattare l'emergenza. Non tutti i sistemi consentono la trasmissione automatica “*wireless*” degli eventi critici e alcuni richiedono la collaborazione attiva del paziente per trasmettere i dati, cosa che può avvenire solo a intervalli relativamente lunghi. Nei sistemi completamente automatici che utilizzano la rete GSM i messaggi di allarme vengono inviati con cadenza giornaliera e pertanto il tempo di reazione del medico non può essere inferiore alle 24 ore. In ogni caso la capacità di rispondere in tempo reale agli allarmi implica dei cambiamenti molto profondi nella struttura organizzativa degli ospedali che al momento sembrano di difficile realizzazione. In conseguenza di quanto detto, tutte quelle situazioni che implicano una risposta immediata da parte del centro non traggono beneficio dal controllo remoto. Per i dispositivi a rischio di malfunzione improvvisa la sostituzione preventiva nei soggetti a rischio resta l'unica strada percorribile. Viceversa, nelle situazioni con carattere evolutivo, in particolare nella sorveglianza degli elettrocateri, o depauperamento precoce della batteria, il controllo remoto sembra poter divenire lo standard da utilizzare.

Il monitoraggio remoto nella gestione delle tachiaritmie sopraventricolari

I dispositivi impiantabili di ultima generazione (pacemaker e defibrillatori) consentono un approccio globale al paziente con tachiaritmie sopraventricolari. Sono dotati di sofisticati algoritmi di stimolazione capaci da un lato di prevenire l'insorgenza delle tachiaritmie e di evitare la stimolazione non fisiologica del ventricolo destro quando non necessaria, e dall'altro di interrompere precocemente gli episodi di tachicardia/*flutter* atriale attraverso stimolazione atriale antitachicardica ad alta frequenza. In molti defibrillatori è possibile erogare uno shock atriale (automatico o erogato dal paziente mediante attivatore esterno) per l'interruzione precoce della aritmia. Parallelamente all'implementazione di nuove opzioni terapeutiche, nei nuovi dispositivi è stata progressivamente incrementata la capacità di memorizzare dati relativi agli episodi di fibrillazione atriale e all'efficacia delle terapie erogate. Tra i dati disponibili vi sono il numero, ora di insorgenza e durata degli episodi, il *burden* complessivo di aritmia, l'elettrogramma endocavitario che permette di confermare l'appropriato riconoscimento e di analizzare il meccanismo di innesco e le proprietà di regolarità e frequenza

dell'aritmia nelle fasi iniziali. Quest'ultima informazione è importante per la scelta della programmazione ottimale del dispositivo. Il monitoraggio continuo del ritmo cardiaco da parte del dispositivo si è dimostrato particolarmente efficace nell'identificare gli episodi di fibrillazione atriale asintomatica. I limiti del monitoraggio ambulatoriale riguardano la tempistica dei follow-up, eseguiti generalmente ogni 4-6 mesi, che comportano un'acquisizione tardiva delle informazioni disponibili, rendendo così impossibile la diagnosi precoce delle tachiaritmie, specialmente se asintomatiche. L'identificazione e il trattamento precoce, della fibrillazione atriale è importante visto che questa aritmia, nei pazienti portatori di pacemaker, rappresenta un fattore di rischio indipendente per embolie periferiche, *stroke* e mortalità totale come dimostrato sia dallo studio MOST¹¹⁷ che dal registro italiano AT500¹¹⁸.

La possibilità di utilizzare un sistema di controllo remoto capace di trasmettere dati anche giornalmente può certamente favorire una migliore comprensione della storia naturale delle aritmie sopraventricolari e soprattutto una terapia specifica tempestiva¹¹⁹⁻¹²¹.

In conclusione, i dati preliminari attualmente a nostra disposizione dimostrano che il monitoraggio a distanza dei pazienti portatori di

pacemaker favorisce l'identificazione precoce e accurata delle tachiaritmie sopraventricolari sia sintomatiche che asintomatiche. Ciò permette in caso di fibrillazione atriale parossistica o persistente di intervenire rapidamente cardiovertendo la tachiaritmia, se l'aritmia è insorta da meno di 48 ore, o apportando modifiche nella terapia antiaritmica o anticoagulante la cui efficacia può essere validata nel tempo. Particolarmente interessante, infine, sembra l'utilizzo di questa tecnologia nei soggetti portatori di ICD e affetti da scompenso cardiaco visto che nonostante i miglioramenti degli algoritmi di discriminazione delle aritmie, le tachiaritmie sopraventricolari continuano a essere la causa più frequente di scariche inappropriate e di nuove ospedalizzazioni¹²². In questi casi la rapida identificazione dell'aritmia responsabile dello shock permette di evitare le scariche inappropriate modificando la terapia o riprogrammando il *device*.

Il monitoraggio remoto nella gestione delle tachiaritmie ventricolari

Le indicazioni alla terapia con defibrillatore impiantabile si sono modificate nel tempo, con un incremento importante dei pazienti impiantati in prevenzione primaria rispetto alla prevenzione secondaria. Se l'incidenza di aritmie ventricolari è, almeno

percentualmente, diminuita, l'aumento del numero di impianti ha portato a un incremento esponenziale del numero di controlli, spesso però privi, come si può intuire da quanto suddetto, di eventi aritmici significativi. D'altra parte, poiché i controlli periodici sono programmati a 3-6 mesi, eventi anche potenzialmente gravi possono rimanere non riconosciuti per lunghi periodi.

Il monitoraggio remoto, pur non essendo un sistema deputato a gestire l'emergenza, consente di rispondere in tempi brevi ad aritmie gravi come tachicardia o fibrillazione ventricolare: potrebbe essere necessario infatti apportare modifiche terapeutiche o, addirittura, potrebbe essere necessaria una valutazione ambulatoriale anticipata del paziente.

Lazarus¹²¹ ha riportato che il tempo intercorso tra l'ultimo follow-up programmato e la notifica di un evento era di 26 ± 45 giorni: il monitoraggio remoto consente dunque di conoscere l'accaduto con un anticipo medio di almeno 2 mesi rispetto al controllo trimestrale standard, con ovvi benefici in termini di efficacia e sicurezza clinica. Se poi si considerano intervalli più lunghi tra i follow-up, il beneficio può essere ancora più evidente, specie se l'aritmia non è clinicamente avvertita.

Nello studio Home-ICD¹²³ sono stati seguiti per 1 anno un gruppo di 271 pazienti, per valutare se il controllo remoto consentisse una riduzione dei follow-up senza riduzione della sicurezza per il paziente stesso. Secondo protocollo, il medico analizzava i dati del controllo remoto prima della visita programmata e dava un giudizio di predizione sulla effettiva necessità della visita ambulatoriale.

L'appropriatezza di tale giudizio veniva valutata alla luce delle effettive risultanze del *follow-up*.

Confrontando i dati inviati dal sistema di monitoraggio remoto con quelli ottenuti al follow-up tradizionale in ospedale 129 su 908 dati telemetrici a distanza in 91 pazienti sono risultati falsi negativi. Tra questi, solo in 8 eventi si trattava di episodi di tachiaritmia ventricolare non riportati dal monitoraggio remoto. Tali falsi negativi potevano essere sostanzialmente annullati introducendo un albero decisionale per cui le visite ambulatoriali vengano comunque effettuate al 1° controllo dopo l'impianto, in caso di problemi di soglia, dopo una ospedalizzazione, in caso di interventi del dispositivo o di sintomi del paziente. L'applicazione di tale schema ha comportato la riduzione di circa il 50% dei follow-up ambulatoriali programmati, senza inficiare la sicurezza del paziente.

In conclusione secondo questo studio il controllo remoto consente di ridurre il numero di controlli, ma in caso di episodi aritmici è comunque consigliabile mantenere il follow-up già programmato.

Il monitoraggio remoto può anche essere molto utile nel riconoscere shock inappropriati o terapie antitachicardiche in caso di aritmie sopraventricolari, o in caso di rumori per frattura di catetere, *oversensing* dell'onda T, interferenze elettromagnetiche o miopotenziali. Shock inefficaci alla massima energia sono stati erogati in circa il 5% dei casi della casistica riportata da Lazarus¹²¹: tale informazione può rivestire particolare importanza in quanto, in ampia percentuale, tali shock sono inappropriati e richiedono controlli precoci. La possibilità di visualizzare l'elettrocardiogramma telemetrico dell'evento è fondamentale per poter chiarire la corretta dinamica. Evitare shock inappropriati può contribuire a mantenere a livelli accettabili la qualità di vita di questi pazienti, spesso già compromessa per la patologia di base. Un ultimo aspetto, ma non di minore importanza, la conoscenza dello stato del *device* può tranquillizzare il paziente in caso di shock soggettivamente percepiti ma in realtà non erogati. Sebbene il numero di eventi ventricolari sia ridotto, almeno in termini percentuali a causa della diversa tipologia di

pazienti impiantati con ICD, i controlli devono essere effettuati periodicamente proprio per la possibile gravità degli eventi aritmici e i benefici che derivano da un rilevamento precoce attraverso il monitoraggio remoto delle tachiaritmie ventricolari¹²⁴⁻¹²⁶ sono numerosi:

- valutare l'appropriatezza e l'efficacia delle terapie erogate, modificando in tempi brevi la programmazione dell'ICD in caso di terapia inappropriata o inefficace;
- tranquillizzare il paziente in relazione agli eventi percepiti, siano essi veri o falsi;
- valutare l'efficacia della terapia farmacologica associata;
- ottenere un schema di follow-up il più individualizzato possibile, per migliorare la gestione clinica globale del paziente.

Il monitoraggio remoto nello scompenso cardiaco cronico

Circa il 2% della popolazione dei paesi occidentali è affetta da scompenso cardiaco e la prevalenza dell'insufficienza cardiaca è destinata ad un ulteriore aumento, in relazione all'incremento di aspettativa di vita¹²⁷. Secondo le attuali linee guida, gran parte dei pazienti con disfunzione sistolica da moderata a severa avrebbero

indicazione all'impianto di defibrillatore per la prevenzione primaria della morte improvvisa^{90,128}. Si valuta che i dispositivi biventricolari rappresentino un terzo di tutti i defibrillatori impiantati¹²⁹. Ne deriva che la maggior parte dei portatori di ICD tecnicamente passibili di monitoraggio remoto è affetta da insufficienza cardiaca.

I pazienti affetti da insufficienza cardiaca hanno una maggiore incidenza di eventi aritmici maggiori. I vantaggi generici della valutazione “remota” degli eventi aritmici sono quindi più evidenti in questa specifica popolazione: in particolare la tempestività con cui vengono acquisite le informazioni può assumere rilevanza clinica, quando si consideri l'instabilità di base che caratterizza questa patologia. Queste considerazioni si applicano sia alla valutazione di appropriatezza degli interventi ad alta energia, sia al riconoscimento degli eventi aritmici silenti (fibrillazione atriale asintomatica).

Diagnostiche specifiche per lo scompenso cardiaco

Alcuni dei dati “elettrici” raccolti dai sistemi impiantabili di ultima generazione sono rilevanti ai fini della gestione clinica dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Determinati dispositivi impiantabili incorporano diagnostiche specifiche per lo scompenso cardiaco.

Per alcuni di questi sistemi è stata riconosciuta la capacità di ridurre l'incidenza di episodi di scompenso acuto, grazie a dispositivi di allarme che si attivano quando sono soddisfatti i criteri che identificano un imminente episodio congestizio e inducono il paziente a cercare assistenza medica. Attualmente sono in corso diversi studi allo scopo di valutare l'ipotesi che la gestione remota di questi sistemi ne migliori il rapporto costo-beneficio e l'*outcome* clinico. La trasmissione sistematica di dati relativi a frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ECG e peso corporeo si è dimostrata in grado di migliorare la prognosi di pazienti affetti da scompenso cardiaco moderato-severo in diversi studi di telemedicina^{130,131}. Facendo seguito a questi risultati, sono stati sviluppati dispositivi (*Latitude – Boston Scientific*) in grado di ricevere misure di peso e pressione arteriosa da periferiche esterne connesse mediante radiofrequenza. I dati vengono ritrasmessi quotidianamente e automaticamente per mezzo di un sistema *wireless* alla centrale di controllo remoto. L'integrazione dei dati ottenuti in maniera automatica dal sistema di controllo remoto, delle informazioni anamnestiche e degli elementi raccolti dal counselling telefonico potrebbe migliorare la specificità della diagnosi di "pre-scompenso", ridurre il carico di visite programmate non necessarie e consentire, in casi selezionati, variazioni o

integrazioni della terapia farmacologica secondo indicazioni impartite per via telefonica.

Un recente studio prospettico randomizzato IN-TIME trial¹⁴⁴ eseguito dal Prof. G. Hindricks e pubblicato sulla rivista scientifica internazionale *Lancet* ha valutato l'efficacia del monitoraggio remoto con sistema Home monitoring (Biotronik) nel migliorare la prognosi (riduzione della mortalità per tutte le cause, della mortalità per cause cardiovascolari e delle ospedalizzazione per scompenso cardiaco, miglioramento del punteggio nella scala multiparametrica di Packer modificata) di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con severa disfunzione ventricolare sinistra e sottoposti ad impianto di defibrillatore (ICD). Lo studio ha coinvolto 664 pazienti e dopo un follow-up di 12 mesi ha dimostrato una riduzione relativa del 64,2% di mortalità nel braccio di pazienti seguiti attraverso il monitoraggio remoto, indipendentemente dall'utilizzo concomitante di dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT). Differenze simili sono state osservate anche rispetto agli altri *end point*. La spiegazione principale di un tale fenomeno è stata individuata nella possibilità offerta dal monitoraggio remoto di rilevare e di risolvere precocemente sia problemi legati al malfunzionamento del dispositivo, che condizioni cliniche quali l'insorgenza di fibrillazione

atriale, aritmie ventricolari maligne e la modalità di interruzione della stesse, la perdita di una efficace e completa stimolazione biventricolare (in caso di pazienti sottoposti a CRT), ciascuna delle quali potenzialmente legate ad una rapida evoluzione negativa del quadro clinico del paziente, attraverso un puntuale ed efficace riprogrammazione confezionata sulle caratteristiche del singolo paziente.

Costi e organizzazione

Data l'alta probabilità di destabilizzazione, ospedalizzazione e morte dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, in tale categoria di pazienti, i sistemi di controllo remoto hanno maggiore probabilità di determinare una riduzione delle risorse economiche richieste per l'assistenza. Il beneficio atteso sarebbe conseguenza del riconoscimento tempestivo di variazioni critiche delle condizioni cliniche del paziente e della risposta terapeutica tempestiva, che dovrebbe ridurre frequenza e costi di ospedalizzazione, così da neutralizzare quelli di implementazione iniziale del sistema¹³². In base ai risultati degli studi di follow-up domiciliare dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca^{130,131,133}, i programmi di *counselling* domiciliare telefonico, dovrebbero essere considerati tra gli standard assistenziali per i centri di cura dello

scompenso. Sebbene finora non sia stata effettuata una valutazione in studi controllati, le tecnologie di controllo remoto devono essere applicate in stretta integrazione con i programmi di telemedicina per lo scompenso cardiaco. Associare il controllo remoto dei dispositivi a quello clinico, potrebbe comportare una riduzione dei costi e un probabile incremento nell'efficienza organizzativa del sistema.

MONITORAGGIO REMOTO: ACCETTAZIONE E COMPLIANCE DEL PAZIENTE

Considerazioni generali

Il grado di soddisfazione di pazienti e clinici riveste un ruolo fondamentale nel successo dei programmi di telemedicina. L'accettazione da parte degli utenti dipende da diversi fattori, solo in parte legati al supporto tecnologico. In primo luogo il programma di telemedicina deve rispondere a bisogni percepiti, dai pazienti o dallo staff medico; in secondo luogo è necessaria una forte motivazione a realizzare il servizio, che si traduca in assegnazione di risorse finanziarie e personale e conduca allo sviluppo di protocolli e procedure dedicati^{134,135}. Queste condizioni sono state la premessa per la realizzazione della maggior parte degli studi clinici, che sono stati

condotti da personale dedicato, impegnato a dimostrare fattibilità, affidabilità e costo efficacia dei programmi di controllo remoto. Per questi motivi, i risultati presentati in letteratura in termini di soddisfazione, accettazione e qualità della vita, difficilmente potranno essere replicati nell'implementazione di programmi di controllo remoto dei dispositivi impiantabili nel "mondo reale", se non si realizzeranno le medesime condizioni organizzative.

Sistemi non wireless

Relativamente al grado di soddisfazione paziente è utile valutare separatamente i dispositivi wireless e quelli che prevedono la trasmissione manuale (paziente dipendente), potenzialmente meno accettata dal malato, comunque dipendente dalla sua *compliance*. Nonostante queste premesse, i sistemi di telemonitoraggio basati sulla trasmissione manuale hanno dato risultati più che soddisfacenti.

Joseph et al. hanno valutato il sistema di interrogazione transtelefonico della *St. Jude (House Call II)* in una *coorte* di portatori di ICD¹³⁶. La qualità della vita, misurata per mezzo di questionari standard, non si è significativamente modificata nel periodo di osservazione (6 mesi).

La soddisfazione dei pazienti è stata valutata facendo riferimento a

cinque parametri:

1. facilità di apprendimento delle procedure;
2. riuscita delle trasmissioni;
3. percezione di risparmio di tempo da parte del paziente;
4. preferenza del controllo transtelefonico rispetto al *follow-up* tradizionale
5. fiducia nel sistema.

La soddisfazione dei pazienti in relazione alle variabili esaminate si è mantenuta estremamente alta (*range* 93%-99%) per tutta la durata dello studio, nonostante un'iniziale riluttanza a partecipare al programma di controllo remoto per il timore di “perdere contatto” con lo specialista.

Il *Multicentre Italian Carelink Evaluation study*¹³⁴ ha confermato facilità d'uso ed elevato livello di soddisfazione e ha indicato una generale preferenza per il follow-up remoto rispetto a quello convenzionale.

È stato inoltre evidenziato un beneficio economico per il paziente (riduzione dei costi di trasporto associati al controllo convenzionale e dei costi indiretti sostenuti dall'eventuale *care giver*) la cui percezione non è estranea all'elevato gradimento del controllo remoto.

Sistemi wireless

I dati pubblicati riguardano affidabilità, sicurezza e *outcome* clinico ma, sebbene l'esperienza su questo sistema sia piuttosto vasta, soprattutto in Europa, non risultano valutazioni su qualità della vita e soddisfazione¹²⁵⁻¹²⁶. Tuttavia diversi studi avevano in precedenza documentato elevate soddisfazione e *compliance* nei confronti di sistemi di rilevazione e controllo telemetrico di peso e pressione nei pazienti con scompenso cardiaco, con un'accettazione positiva del sistema compresa tra l'80% e il 90% dei casi e un miglioramento degli indicatori di qualità della vita¹³⁷. Si tratta di studi non randomizzati, non controllati, in cui il monitoraggio delle variabili fisiologiche si associava al *counselling* telefonico e i cui risultati non possono essere pertanto estesi in quanto tali al sistema di monitoraggio *Latitude*. Il RAPID-RF è un registro multicentrico prospettico che sta attualmente arruolando pazienti con scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV), monitorati con *Latitude* e prevede una valutazione completa di qualità della vita e di variabili correlate alla soddisfazione del paziente¹³⁸.

Lo studio *DECODE*¹³⁹ ha dimostrato che il 40% degli eventi di insufficienza cardiaca potrebbero essere previsti mediante una combinazione di dati sul peso e rilevati dai dispositivi potendo così

soddisfare le raccomandazioni ESC Classe1 per l'insufficienza cardiaca.

“I pazienti dovrebbero pesarsi regolarmente per monitorare le variazioni di peso. In caso di improvviso aumento di peso di oltre 2 kg in 3 giorni [...] dovrebbero avvisare il team medico sanitario.”

“Sarebbe necessario controllare attentamente la pressione sistolica e diastolica [...] nei pazienti ad alto rischio ” (Linee guida ESC⁴).

E' opportuno sottolineare che tutti i sistemi disponibili sul mercato sono stati sottoposti a valutazione. In generale, si sono dimostrati facili da usare e tecnicamente adeguati, ovvero non sono stati rilevati quei problemi di inaffidabilità che hanno in passato condotto al fallimento altri programmi di telemedicina. Gli studi sul monitoraggio remoto dei sistemi impiantabili che hanno valutato la soddisfazione del paziente hanno dimostrato buona accettazione dei sistemi e miglioramento della qualità della vita. La percezione iniziale dei pazienti, circa una possibile riduzione della relazione con lo specialista curante, è stata superata nel corso dei programmi di monitoraggio.

A tal proposito durante tale periodo di ricerca ho coordinato un lavoro, eseguito c/o il nostro ambulatorio di Elettrofisiologia dell' U.O. di Cardiologia Universitaria del Policlinico di Bari, il cui obiettivo era valutare il grado di accettazione e di *compliance* da parte del paziente a

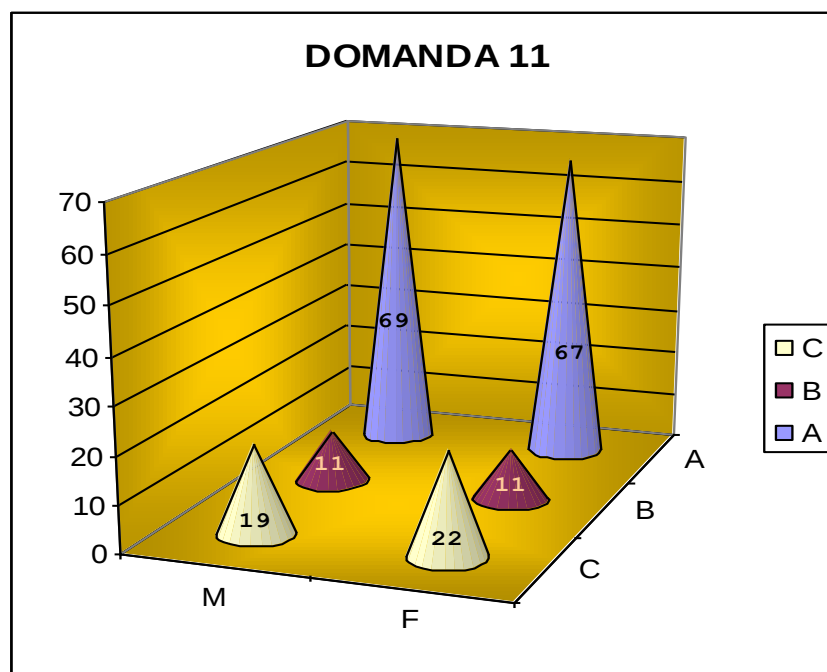
questa nuova tipologia di controllo medico, valutato attraverso la somministrazione di un questionario a risposta multipla (Tab.1). Dall'analisi dei dati ed in particolar modo analizzando le risposte date alla domanda n°11 (Fig.25) risulta in maniera evidente come la *telemedicina* sia uno strumento largamente accettato dal paziente e la maggioranza dei pazienti lo consiglierebbe ad altri pazienti nello stesso stato clinico, e le sue potenzialità permetteranno facilmente la sua espansione nella realtà nazionale. In futuro il suo impiego riguarderà anche le strutture sanitarie più periferiche, e sempre di più si renderà necessaria una figura infermieristica specializzata, in grado di coordinare l'intero sistema organizzativo, e affiancare il medico nella gestione di questa vasta fetta di popolazione.

		UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI ALDO MORO
<u>Gentile Sig.ra/Sig.re</u>		
<i>Le chiediamo cortesemente di rispondere al presente Questionario: le informazioni raccolte ci aiuteranno a migliorare la qualità del Servizio. GRAZIE!</i>		
Sesso:	☐ M ☐ F	
Paziente portatore di:	☐ ICD MONO ☐ ICD BIV ☐ ICD BICAM	

1. **Al controllo programmato si presenta**
 - ☐ Solo
 - ☐ Accompagnato
2. **Preferisce che il controllo sia fatto:**
 - ☐ in orario diurno
 - ☐ in orario pomeridiano
3. **Viene con un mezzo proprio?**
 - ☐ Sì ☐ No
 - ☐ Automobile, motocicletta, bicicletta, a piedi, ecc.....
4. **Quanto tempo impiega per arrivare?**
 - ☐ Meno di 30 min ☐ Tra 30 min e 1 ora
 - ☐ Tra 1 e 2 ore ☐ Più di 2 ore
5. **Quanto tempo aspetta solitamente in sala d'attesa?**
 - ☐ Meno di 30 min ☐ Tra 30 min e 1 ora
 - ☐ Tra 1 e 2 ore ☐ Più di 2 ore
6. **Quanto disagio Le crea raggiungere l'ambulatorio per i controlli dell'apparecchio?**
 - ☐ Nessuno ☐ Poco ☐ Abbastanza
 - ☐ Molto
7. **Avere un dispositivo di monitoraggio:**
 - ☐ Non mi crea nessuna preoccupazione
 - ☐ Mi fa sentire più sicuro perchè sono controllato costantemente
 - ☐ Mi fa sentire malato
 - ☐ Mi mette a disagio perché non voglio che le persone che

	mi circondano conoscano i miei problemi di salute
	☐ Mi rende ansioso e i miei sintomi sono aumentati da quando ho iniziato il monitoraggio
8.	Quanto tempo ha impiegato mediamente ad effettuare una trasmissione?
	☐ meno di 5 minuti
	☐ 6-10 minuti
	☐ più di 10 minuti
9.	Nel suo complesso come descriverebbe l'utilizzo del trasmettitore?
	☐ Facile da usare
	☐ Difficile da usare
10.	Le è mai capitato di non riuscire a fare una trasmissione?
	☐ mai
	☐ qualche volta
11.	Come si è sentito durante il periodo in cui ha utilizzato il sistema di controllo a distanza?
	☐ A <u>RASSICURATO</u> perchè sentivo di essere seguito bene e di essere più curato
	☐ B <u>A DISAGIO</u> perchè non mi sono mai sentito all'altezza o in grado di usare questo apparecchio tecnologico
	☐ C Nessuna differenza

Tab.1



DOM 11	N°	%	M	%	F	%
A	31	69	25	69	6	67
B	5	11	4	11	1	11
C	9	20	7	19	2	22

Fig. 25

IL MODELLO ORGANIZZATIVO

L'introduzione del controllo remoto dei dispositivi impiantabili nell'attività standard di un ambulatorio dedicato comporta cambiamenti significativi nell'organizzazione dello stesso e pertanto medici, infermieri e tecnici devono conoscere in maniera approfondita le

caratteristiche specifiche di questa tecnologia e il suo impatto potenziale sulla gestione clinica del paziente e sulle sue aspettative.

L'organizzazione necessaria per un buon funzionamento del sistema comporta una definizione precisa e rigorosa di compiti e responsabilità.

Ogni paziente deve essere preferibilmente assegnato a un infermiere referente e a un medico responsabile. L'infermiere referente deve essere esperto in elettrostimolazione cardiaca e nel follow-up dei dispositivi impiantabili in particolare.

I compiti dell'infermiere comprendono educazione e addestramento del paziente, introduzione dei dati nel sito web, revisione dei dati sul sito e degli allarmi, *screening* dei dati, sottomissione al medico dei casi critici, contatti con i pazienti, monitoraggio della *compliance* del paziente e dei benefici. Compiti del medico responsabile sono la sottomissione del consenso informato, supervisione e controllo del processo globale, valutazione clinica dei casi critici, rapporti con il medico curante e con altri specialisti, sorveglianza della sicurezza dei dati memorizzati.

Deve essere previsto un sistema pre-ordinato di sostituzioni in caso di assenza dei referenti, per garantire risposta agli allarmi in tempo adeguato. Il tempo di risposta rappresenta una variabile critica della qualità del servizio e deve essere realisticamente definito in ogni realtà in

base alle potenzialità organizzative. Una volta definito rappresenta uno dei punti critici che devono essere presenti nel consenso informato (cioè nel “contratto” con il paziente) con implicazioni di tipo medico-legale.

In dettaglio, l’infermiere referente viene fornito di una casella di posta elettronica dedicata e di un telefono cellulare GSM per ricevere gli allarmi e i *report* dal centro servizi. È prevista una connessione quotidiana con il sito web per la valutazione dei messaggi di allarme ricevuti. Anche in assenza di allarmi, è consigliabile una revisione almeno mensile dei dati di ogni paziente per identificare eventuali falsi negativi (peraltro molto rari) e per verificare la corretta programmazione individuale degli allarmi. Un algoritmo decisionale condiviso deve essere definito per codificare le reazioni agli allarmi ricevuti e deve essere validato dal medico responsabile per iscritto (Fig.26).

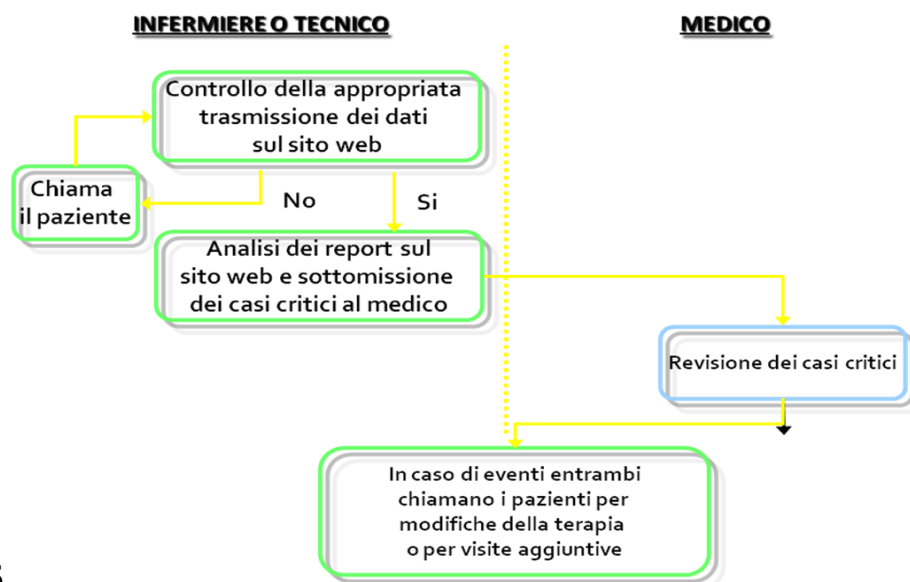


Fig. 26

In accordo a tale protocollo l'infermiere referente sottopone i casi critici al medico responsabile per la valutazione clinica. In caso di interruzione delle trasmissioni, il paziente deve essere contattato telefonicamente per verificare l'integrità del sistema di trasmissione. In caso di insuccesso, è necessario convocare il paziente per una visita aggiuntiva e sostituire l'unità trasmittente se necessario. Questo modello è stato validato in esperienze preliminari¹⁴⁰. In 117 pazienti nei quali è stato utilizzato il sistema Home MonitoringTM (Biotronik), applicando questo modello, il tempo medio di connessione al sito web è stato 71 minuti per settimana, 59 minuti per l'infermiere e 12 minuti per il medico.

Il tempo medio di connessione per paziente è stato 115 ± 60 secondi.

Applicando il protocollo predefinito, l'infermiere è stato in grado di definire il caso senza necessità di sottoporlo al medico nel 94% dei casi. Nel 6% è stato richiesto il giudizio medico. Con questo modello è stato possibile dilazionare gli intervalli fra le visite programmate in ospedale e nonostante le visite aggiuntive determinate dagli allarmi ricevuti dal controllo remoto, si è ottenuta una riduzione del numero di visite in ospedale del 20%.

Anche in accordo con le linee guida dell'HRS/EHRA *Expert Consensus*¹⁰⁷ sul controllo ambulatoriale dei portatori di dispositivo

impiantabile, il controllo remoto può sostituire a tutti gli effetti il controllo standard ambulatoriale. Resta insostituibile il controllo ambulatoriale dopo l'impianto e a distanza di un mese per la verifica della stabilizzazione del sistema e per la personalizzazione della programmazione. Si consiglia comunque che almeno un controllo l'anno venga eseguito in maniera tradizionale per una valutazione clinica globale del paziente.

RESPONSABILITÀ E ASPETTI MEDICO-LEGALI

Considerazioni Generali

È certo che l'aderenza a linee guida emanate da organismi scientifici indipendenti costituisce buona dimostrazione di aver fornito un servizio dotato dei requisiti minimi e indispensabili e mette l'operatore nella posizione di aver diligentemente confrontato il suo operato con le indicazioni di un organismo collegiale competente la cui autorità è condivisa nell'ambiente scientifico¹⁴¹.

I soggetti responsabili

È bene precisare che i soggetti cui possono essere attribuite responsabilità passibili di valutazione medico legale sono almeno tre:

1. L'azienda produttrice e distributrice del dispositivo e dei supporti informatici di funzionamento e di collegamento con la centrale remota.
2. La struttura ospedaliera all'interno della quale avviene l'installazione del dispositivo e che riceve le informazioni dai sistemi per via telematica.
3. Il medico che gestisce il paziente in sede di impianto, di ricezione dell'allarme e di gestione del problema.

L'azienda produttrice e/o distributrice deve fornire (oltre ai requisiti di qualità dei materiali) tutte le indicazioni ai medici e ai pazienti sul funzionamento dei dispositivi, dei supporti informatici e sulle eventuali criticità rispetto alla rilevazione degli eventi e alla loro segnalazione. In caso di malfunzionamento di uno dei componenti tecnologici (dispositivi, monitor, server, linea telefonica) ne risponde l'azienda costruttrice o l'organismo che ha in gestione i sistemi informatici di funzionamento e di collegamento. Competerà a chiunque sia coinvolto (anche al medico) segnalare i malfunzionamenti al responsabile e al paziente.

La struttura ospedaliera deve condividere un protocollo di impianto dei dispositivi e attuare tutti gli accorgimenti per la raccolta dei dati per via

telematica e per la programmazione dei controlli clinici. Il monitoraggio remoto del paziente prevede che il dispositivo sia controllato periodicamente a distanza con una frequenza che varia in funzione del tipo di dispositivo, dello stato clinico del paziente e della capacità organizzativa del centro ospedaliero che eroga il servizio.

Le strutture e il personale messi a disposizione devono essere oggetto di un preventivo e dettagliato piano concordato tra i medici operanti e i responsabili della struttura stessa. Soprattutto per progetti in fase di sperimentazione deve essere prevista a scadenze brevi una verifica dell'efficacia del sistema e devono essere prontamente rilevati e rimossi eventuali difetti che dimostrino, anche solo astrattamente, di potersi tramutare in potenziali pericoli.

È opportuno che sia preordinato un protocollo di rilevamento dei dati strumentali ricevuti per via telematica e un parallelo piano minimo di accesso del paziente per una verifica ambulatoriale. L'opportuna frequenza dei controlli ambulatoriali e dei controlli in remoto dei pazienti portatori di dispositivi cardiaci deve essere stabilita in relazione al tipo di dispositivo impiantato e alla patologia di cui il paziente è affetto. Non è necessario che colui che rileva i dati telematici sia la stessa persona che visiterà il paziente ma è indispensabile che nei

controlli periodici o in quelli straordinari (in caso di allarmi) il medico che prende in carico il paziente abbia a disposizione e valuti tutti gli elementi relativi al paziente compresi i dati clinici e le trasmissioni precedenti.

Per quanto concerne le responsabilità del medico l'argomento è complesso e peculiare per la sua novità strutturale, infatti negli altri ambiti della telemedicina la situazione è per molti versi differente. In sintesi, si può evidenziare la seguente sequenza di obblighi da ottemperare:

- La verifica che la struttura ospedaliera fornisca strumenti sufficienti (in termini di strutture e personale) per attivare il servizio in sicurezza.
- Ciascuno dei medici coinvolti deve avere la preparazione necessaria in termini di gestione clinica e di utilizzo delle strumentazioni.
- È necessario approntare una “cartella” (cartacea o informatica) in cui tutti i dati del paziente (clinici e telematici) confluiscono e siano consultabili dai medici dedicati al servizio in qualsiasi momento.
- È necessario effettuare (soprattutto in fase sperimentale) una selezione dei pazienti ammettendo solo quelli che possano dimostrare una buona comprensione e capacità di gestione delle

procedure. È indispensabile programmare una verifica della reale capacità del paziente di eseguire le istruzioni e dell'effettivo funzionamento della procedura.

- È necessario fornire un modello di informazione dettagliato e comprensibile che il paziente possa avere il tempo di leggere e che deve sottoscrivere. Meglio se non solo firmato ma con le aggiunte di pugno di frasi tipo “ho compreso le istruzioni, i benefici e i rischi di quanto mi è stato proposto”. È indispensabile che sia indicato il nome del medico proponente, la data e la firma del medico, del paziente e, meglio ancora, di un terzo.
- È indispensabile che il paziente sia informato con esattezza della possibilità che, in alcuni periodi, le eventuali segnalazioni telematiche possano non essere lette immediatamente, e del calendario con cui questo avviene (ore del giorno, festività etc.); naturalmente tutto ciò deve essere esattamente definito dal protocollo della struttura ospedaliera.

Considerazioni finali

Sarebbe opportuno adottare un riferimento telefonico (anche su scala nazionale) a cui il paziente possa riferirsi in caso di dubbi o di problemi,

giacché è possibile che né il medico di riferimento né un medico che faccia parte del programma della struttura possano essere sempre disponibili 24 ore su 24. Tale servizio sarebbe auspicabile anche a favore dei medici che possano avere a che fare con il paziente e che non conoscano il servizio. È indispensabile che il paziente abbia una struttura ospedaliera di riferimento dove recarsi in caso di emergenza. Meglio sarebbe se potesse avere una mappa dei centri attivi in tal senso sul territorio nazionale in caso di soggiorno al di fuori del domicilio abituale. Il controllo remoto dei *device* è una strategia consigliata per il trattamento della fase cronica di alcune patologie (*Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy*)^{107,142} ed è considerato un supporto per il medico affinché, nella pratica quotidiana, possa “selezionare in piena autonomia decisionale la migliore terapia per i pazienti”. La telemedicina si uniforma ai principi di responsabilità medica, in particolare il concetto di “diligenza medica” si applica a un settore nuovo e riguarda non soltanto il rapporto medico-paziente ma anche la relazione paziente (soggetto attivo)-produttore (responsabile dei mezzi tecnici di telemedicina).

Il Codice Civile stabilisce che chi esercita un’attività professionale deve comportarsi secondo la diligenza richiesta dalla natura dell’attività

esercitata. Se la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà, il prestatore d'opera non risponde dei danni, se non in caso di dolo o colpa grave.

“La responsabilità della struttura sanitaria, pubblica e privata, ha natura contrattuale” (Cassazione 577/2008), in quanto si fonda sul contratto atipico cosiddetto “di spedalità” concluso tra il paziente e la struttura sanitaria. Le istruzioni di uso dei sistemi di monitoraggio a distanza stabiliscono livelli di assistenza contrattualmente previsti. È fondamentale che il paziente sia informato in modo semplice ed esaustivo delle modalità, dei vantaggi e dei potenziali rischi del servizio offerto. È importante che gli sia spiegato chiaramente che il monitoraggio remoto non è un sistema per la gestione delle urgenze e che sia istruito a recarsi in Pronto Soccorso in caso di emergenza. In telemedicina, il rapporto medico-paziente è di tipo cooperativo, il paziente potrebbe assumere comportamenti tali da alterare il processo decisionale del medico. La mancanza di collaborazione del paziente (per volontà o per incapacità) deve essere presa in grande considerazione e segnalata nella cartella individuale. Può diventare opportuno escludere, in tal caso il paziente dal servizio.

SCOPO DELLO STUDIO

Il monitoraggio remoto (MR) dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico rappresenta una delle nuove frontiere per il miglioramento della gestione di tali pazienti. Scopo dello studio è stato quello di comprendere la potenziale utilità, in un follow-up a medio-lungo termine (circa 30 mesi), delle informazioni provenienti dal monitoraggio remoto degli ICD, in una popolazione di pazienti affetta da scompenso cardiaco cronico, con recenti episodi di instabilità elettrica e/o emodinamica.

MATERIALI E METODI

Sono stati selezionati 291 pazienti sulla scorta dei criteri di inclusione dello studio (Tab.2), ma 84 pazienti sono stati considerati non arruolabili per le motivazioni esposte in Tab 3.

Sono stati arruolati consecutivamente 207 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico e portatori di ICD, (78% maschi, età 66 ± 8 anni, 44% con cardiopatia ischemica, classe NYHA 2.7 ± 0.4 , frazione d'eiezione $32\pm 8\%$), di cui 105 portatori di ICD biventricolare (51%) Tab 3. Durante il follow-up (25 ± 5 mesi) 6 pazienti sono usciti dallo studio, infatti si è assistito al decesso di 4 pazienti a seguito di un riscontro di peggioramento delle condizioni cliniche generali ed 2 pazienti sono stati sottoposti a trapianto cardiaco. Sono stati utilizzati i seguenti sistemi di MR: Carelink Network-Medtronic in 75 pazienti, Latitude-Boston Scientific in 53, Merlin.net PCN-St. Jude Medical in 45 e Home monitoring-Biotronik in 34. Tutti i pazienti arruolati dovevano aver presentato almeno un episodio di instabilità emodinamica e/o elettrica nei sei mesi antecedenti all'arruolamento. La presenza di instabilità emodinamica veniva definita in base alla presenza di una riacutizzazione di scompenso cardiaco. L'instabilità elettrica veniva invece definita come presenza di fibrillazione

atriale (FA) e/o aritmie ventricolari maligne (tachicardia ventricolare sostenuta o interrotta dal device e/o fibrillazione ventricolare). Sono state programmate trasmissioni periodiche mensili ed attivati tutti gli allarmi sia clinici che tecnici, con trasmissione automatica del relativo evento entro un tempo variabile, tra le 24 ore ed i 7 giorni successivi, a seconda della tipologia dell'evento e del sistema di MR. Alla ricezione dell'allarme il pz è stato da noi contattato telefonicamente ed è stata programmata, qualora se ne riscontrasse la necessità, una valutazione ambulatoriale (VA) entro 48 ore dalla segnalazione.

Popolazione di studio

<u>Criteri di inclusione</u>
• Diagnosi di scompenso cardiaco cronico • Classe funzionale NYHA II-III • ICD o CRT compatibile con i sistemi di MR • Negli ultimi sei mesi antecedenti all' arruolamento almeno un episodio di : ❖ riacutizzazione di scompenso cardiaco ❖ fibrillazione atriale (FA) ❖ tachicardia ventricolare sostenuta o fibrillazione ventricolare • Firma del consenso informato

Tab.2

<u>Pazienti dichiarati non arruolabili</u>
• Rifiuto da parte del paziente (n:15) • Assenza di linea telefonica compatibile (n:25) • ICD/CRT non compatibile con i sistemi di MR (n:31)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Scarsa compliance da parte del paziente (n: 13) |
|---|

Tab. 3

Protocollo di studio

All'arruolamento ciascun paziente è stato sottoposto a: visita cardiologica, ECG, ecocardiogramma mono – bidimensionale Color – Doppler e controllo elettronico del dispositivo impiantato.

I pazienti sono stati, successivamente, seguiti per valutare l'insorgenza di eventi aritmici, episodi di riacutizzazione di scompenso cardiaco o eventuali malfunzionamenti a carico del dispositivo.

Follow-up

I pazienti sono stati seguiti presso l'ambulatorio dedicato alla gestione e cura dei pazienti affetti da scompenso cardiaco e presso l' ambulatorio dedicato alla cardiostimolazione per un periodo di circa 30 mesi (25±5).

RISULTATI

Nella tabella 4 sono mostrate le caratteristiche cliniche della popolazione studiata.

Caratteristiche dei Pazienti	n	%
Età (anni)	66±8	
Maschi	140	68
Cardiopatía ischemica	91	44
Classe NYHA II	72	35
Classe NYHA III	135	65
Classe NYHA media	2.7±0.4	
FEVS media (%)	32±8 %	
ICD biventricolare (CRT)	105	51
Ace inibitore e/o sartano	195	94
Beta-bloccante	191	92
Diuretico	182	88
Antagonista dell' aldosterone	136	66

Tab. 4

Durante il follow-up (25±5 mesi) abbiamo ricevuto 237 segnalazioni di allarme (tabella 4) riguardanti 93 pazienti (45%). Sono state eseguite 118 valutazioni ambulatoriali (50% delle segnalazioni) riguardanti tutti i pazienti con segnalazione. In 55 (23%) la valutazione ambulatoriale ha comportato una variazione della terapia medica, mentre in 26 (11% dei pazienti arruolati) il controllo ha reso possibile la prevenzione di possibili eventi clinici maggiori come eventi tromboembolici, riacutizzazioni di scompenso cardiaco o DC shock inappropriati. In 9 pazienti, infatti, il tempestivo riconoscimento del deterioramento del catetere ventricolare

destro ha evitato DC shock inappropriati. In 7 di 17 pazienti con primo riscontro di FA > 6 ore è stata tempestivamente impostata una adeguata profilassi tromboembolica con successiva induzione di terapia anticoagulante orale (TAO). In 13 pazienti la ridotta percentuale di stimolazione biventricolare segnalata (<90%) è stata corretta mediante riprogrammazione del device, con miglioramento dello stato funzionale (NYHA da III a II) in 7 pazienti. In 3 pazienti, infine, sono stati prevenuti ulteriori DC shock inappropriati con l'ottimizzazione della terapia e della programmazione elettronica del device.

Risultati				
Episodi	n°	Allarmi	Pazienti	%
Shock appropriato	27	22	11	9.4
Shock inappropriato	5	3	3	1.3
TV interrotto da ATP	186	20	14	8.5
Variazioni di impedenza VD	9	9	9	3.8
F.A. parossistica/persistente	23	23	17	9.5
Stimolazione biventricolare < 90 %	33	33	13	12.5*
Optivol (var. impedenza intratoracica)	127	127	36	48**
* % relativa a pz con CRT				
** % relativa a pz con device Medtronic				

Tab. 5

Risultati		
Pazienti senza eventi	114	55 %
Pazienti con almeno 1 evento	93	45 %

Tab. 6

DISCUSSIONE

Nell'attuale pratica clinica cardiologica, a seguito dell'ampliamento delle indicazioni all'impianto di dispositivi per la stimolazione cardiaca e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa ICD, CRT e delle recenti acquisizioni non solo in campo tecnologico ma anche nel settore farmacologico, è evidente la possibilità di poter fornire ai pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico terapie sempre più adeguate al fine di migliorare la prognosi di tali pazienti.

Il tutto si tramuta in un inevitabile incremento quasi esponenziale del lavoro di follow-up negli ambulatori dedicati alla diagnosi e cura dello scompenso cardiaco e negli ambulatori dedicati alla cardiostimolazione.

Una possibilità di controllo di tali pazienti ci viene fornita da tutte le maggiori aziende produttrici di dispositivi impiantabili attraverso il monitoraggio remoto; ovvero la possibilità di controllare a distanza e quasi in "real time" le condizioni del sistema impiantato e lo stato clinico del paziente. Oltre ad un aumento del carico di lavoro da parte degli operatori sanitari all'interno della struttura di appartenenza, bisogna prendere in considerazione che la maggior parte dei pazienti, generalmente anziani e spesso non autosufficienti, hanno bisogno di assistenza per raggiungere le strutture dove vengono effettuate le visite ambulatoriali e i controlli

elettronici del dispositivo. Questo comporta uno sforzo organizzativo imponente con costi molto elevati in termini di risorse sia per le famiglie che per la società. Inoltre il modello organizzativo convenzionale basato su follow-up è poco performante al fine di prevenire gli episodi di riacutizzazione di compenso cardiaco e quindi di nuove ospedalizzazioni del paziente. L'evoluzione tecnologica ha portato ad un miglioramento delle capacità terapeutiche e diagnostiche da parte dei sistemi di monitoraggio remoto con affidabilità e quantità delle informazioni ricevute sovrapponibili al controllo tradizionale.

Questo nuovo sistema di controllo e gestione dei pazienti apre necessariamente nuovi scenari di natura organizzativa, culturale, medico-legale, ed economica. Infatti gli operatori sanitari dedicati a questo tipo di sistema operativo devono necessariamente prevedere una interazione dinamica su un costante flusso di dati e far fronte in tempi brevi a controlli specialistici imprevisti che si rendono necessari per eventuali allarmi evidenziati dai sistemi di monitoraggio remoto, garantendo allo stesso tempo, la copertura di attività assistenziali ordinarie nell'ambito della propria Unità Operativa.

Risulta evidente come il monitoraggio remoto sia in grado di rilevare precocemente situazioni clinicamente rilevanti nel follow-up dei pazienti

affetti da insufficienza cardiaca che altrimenti sarebbero rilevate solo al controllo programmato successivo e di calibrare il lavoro degli operatori sanitari su eventi selezionati. Infatti circa il 55% dei nostri pazienti durante un follow-up di medio-lungo termine non ha avuto nessun evento e su questi pazienti si è reso possibile ridimensionare il numero di controlli ambulatoriali a favore di pazienti con un evidente alto tasso di instabilità elettrica e/o emodinamica, ottenendo una prevenzione di potenziali eventi clinici avversi maggiori in circa il 10% della popolazione studiata ed evitando allo stesso tempo accessi alle strutture sanitarie in regime d'urgenza.

CONCLUSIONI

Dai risultati di questo studio risulta evidente che il monitoraggio remoto rappresenti un mezzo in grado di fornire informazioni utili, sia per una migliore gestione del device e delle possibili complicanze tecniche, sia per una migliore gestione clinica dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico di grado severo. Questo rafforza l'ipotesi che l'utilizzo routinario del monitoraggio remoto può consentire una ottimizzazione del follow-up clinico-strumentale dello scompenso cardiaco cronico al fine di consentire una più tempestiva individuazione degli eventi e una riduzione della frequenza delle visite ambulatoriali a fronte di un incremento dei contatti telefonici tra medico (clinico ed elettrofisiologo) e pazienti.

Inoltre la nostra esperienza evidenzia come la *sinergia* tra gli ambulatori dedicati alla cardiostimolazione ed allo scompenso cardiaco migliora la qualità delle cure riservata ai pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico.

In conclusione, così come ormai definito dalle linee guida di importanti associazioni scientifiche europee ed americane¹⁰⁷ in ambito aritmologico raccolte nel Consensus del 2008, già recepite anche a livello nazionale (AIAC¹⁴³), il monitoraggio remoto può sostituire a tutti gli effetti il controllo standard, fermo restando il controllo ambulatoriale dopo l'

impianto e a distanza di un mese per le verifiche della stabilizzazione del sistema e la personalizzazione della programmazione. Una definitiva connotazione legale, culturale ed economica potrà finalmente sdoganare le strutture sanitarie che potranno così attivare questo nuovo sistema di controllo ormai ritenuto inequivocabilmente sicuro, affidabile, utile ed economico... in un parola necessario.

BIBLIOGRAFIA

1. Cowie M.R. Annotade references in epidemiology. Eur. J. Hearth failure 1999; 1:101
2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. Circulation 2001; 104: 2996-3007.
3. Gavazzi A, Barsotti A, Bianchi A, Dei Cas L. Linee Guida sullo Scompenso Cardiaco. Linee Guida Cliniche 1^a ed. Piccin – CEPI 1998.
4. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Dickstein K. Cohen-Solal A. Et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29:2388- 2442.
5. Ho KKL, Pinsky JL; Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. J Am Coll Cardiol 1993;22 (suppl A):6A-13A.
6. The task force on heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. Eur Heart Journal 1995;16:741-751

7. Collana di SIMESA CARDIOLOGIA CLINICA. Scompenso Cardiaco. Pag.3.
8. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. J Intern Med 1995;237:135-141.
9. Mostered A. the epidemiology of heart failure. In: Mostered A, Epidemiology of heart failure. Utrecht: Drukkerij BW, 1997;5-38
10. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? Eur Heart J 2001; 22: 623-6.
11. Kannel WB, Belanger HJ. Epidemiology of heart failure. Am Heart J 1991; 121:951
12. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. Eur Heart J 1994; 72:53-59
13. Collana di SIMESA CARDIOLOGIA CLINICA. Scompenso Cardiaco. Pag.6-7.
14. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S. et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of veterans administration cooperative study. N Eng J Med. 1986; 314:1547-1552
15. CONSENSUS trial study group. Effect of enalapril on mortality on severe congestive heart failure: results of cooperative North

- Scandinavian Survival Study (CONSENSUS). N Eng J 1987; 316:1429-1435.
16. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Eng J MED 1991; 325: 293-302
 17. MERIT Investigators. Effect of metoprolol CR/XL. In cronic heart failure metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT_HF). Lancet 1999; 353: 2001-2007
 18. Hurst. Il cuore. Decima edizione. McGraw – Hill
 19. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. J Am Coll Cardiol. 1992; 20: 248-54.
 20. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 1991; 325: 1468-75.
 21. Galderisi M, Mondillo S. Scompenso cardiaco cronico valutazione ecocardiografica; Ed One Way 2006.
 22. Leier CV. Regional blood flow in congestive hearth failure. Am Heart J 1992; 124:726

23. Massie BM. 15 years of heart failure trials: what have we learned? *Lancet*. 1998; 352 (suppl 1): 29-33.
24. Eichhorn EJ, Bristow M. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation*. 1997; 94: 2285-96.
25. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986;73:615-21.
26. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure: relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med*. 1984;310:347-52.
27. Dzau VJ, Colucci Ws, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation*. 1981;63:645-51.
28. Bristow MR. The adrenergic nervous system in heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311:850-51.

29. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med*. 1992;327:685-91.
30. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*. 1996;94:2807-16.
31. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. the effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1350-55.
32. Wolny A, Clozel J-P, Rein J, et al. Functional and biochemical analysis of angiotensin II-forming pathways in the human heart. *Circ Res*. 1997;80:219-27.
33. Hoit BD, Shao Y, Kinoshita A, et al. Effects of angiotensin II generated by an angiotensin converting enzyme-independent pathway on left ventricular performance in the conscious baboon. *J Clin Invest*. 1995;95:1519-27.
34. Bozkurt B, Kribbs S, Clubb FJ Jr, Michael LH, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodelling in rats. *Circulation*. 1998;97:1382-91.

35. Cheng W, Li B, Kajstura J, et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest.* 1995;96:2247-59.
36. Weber KT, Sun Y, Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. *Hypertension.* 1994;23:869-77.
37. Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of anatomy. *Am J Cardiol.* 1960;69:370-82.
38. Vatner SF. Reduced subendocardial perfusion as one mechanism for congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1988;62:94E-98E.
39. Li YY, Feldman AM, Sun Y, et al. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart. *Circulation.* 1998;98:1728-34.
40. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for de novo angiotensin II generation. *Circulation.* 1997;96:4065-82.
41. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis-functional significance and regulatory factors. *Cardiovascular Res.* 1993;27:341-48.
42. Cohn J. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *Journal of the American College of Cardiology;* 35 (3): 569-582.

43. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of disease. *Am J Cardiol.* 1993; 71: C3-C11.
44. Smith WM, Epidemiology of congestive heart failure. *Am J* 1985; 55: 3A-8A
45. Anderson B., Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a Hospital population. *Am J Heart* 1993; 126: 632-640
46. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, Cintron G, Smith R, Francis G, For the V-Heft VA Cooperative studies group. Mechanism of death in heart failure. *Circulation* 1993; 87: VI24-VI31
47. Gavazzi A, De Maria R, Porcu R, et al. Cardiomiopatia: una nuova storia naturale? L'esperienza dello studio multicentrico italiano cardiomiopatie (SPIC). *G Ital Card* 1995; 25: 1109-1125
48. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: Will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1589-97
49. Packer M, Gheorghiade M, Yang JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-

- converting enzyme inhibitors. RADIANCE Study N Eng J MED 1993; 329: 1-7
50. Kimmestiel C, Goldberg RJ. Congestive heart failure on woman focus on heart failure 2 to coronary artery diseases and diabetes. Cardiology 1990; 77: 71-79
 51. Swedberg K, Held P, Kjeskus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of early administration enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Result of Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) N Eng J MED 1992; 327: 678-684
 52. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality sudden cardiac death in mild to moderate heart failure. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 564-570
 53. Cohn JN, Archibakd DG, Francis GS, et al. Veterans administration cooperative study on vasodilatator therapy of heart failure: influence of prerandomization variables on the reduction of mortality by treatment with hydralazine and Isosorbide dinitrate. Circulation 1987; 75: 49-54

54. Stevenson LW, Tillish JH, Hamilton MA et al. Importance of haemodynamic response to ischemic or non ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1348-1354
55. Le Jemtel TH, Chang-seng. Reduced peak aerobic capacity in ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 1994; 90:2757
56. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-638
57. Szlachet J, Massie BM, Cramer BL, Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1037-1042
58. Pilote L, Silberberg J, Lisbona R, Sniderman A. Prognosis in patients with low left ventricular ejection fraction after myocardial infarction: importance of exercise capacity. *Circulation* 1989; 80: 1636-1641
59. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R; Edmunds LH JR, Wilson JR. Value of peak Exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-786
60. Bitter V, Weiner DH, Yusuf, Rogers WJ et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6 minute walk test in patients with left

- ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. JAMA 1993; 270:1702.
61. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. Am J Cardiol. 1990 1;65(13):903-8.
 62. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation. 1993;87(6 Suppl):VI94-101.
 63. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. Circulation. 1990;82(5):1730-6.
 64. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. For the SOLVD Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. Circulation 1990; 82: 1724-1729
 65. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients

treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7: 21-9.

66. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-8.
67. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1997; 134 (Part 1): 910-6.
68. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999; 20: 1799-807.
69. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.

70. Cintron G, Johnson G, Francis G et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive hearth failure. *Circulation* 1993; 87 (suppl VI):17.
71. Gaash WH. Diagnosis and treatment of hearth failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *J Am Med Assoc* 1994; 271:1276
72. Related Articles, LinksDec GW, Fifer MA, Herrmann HC, Cocca-Spofford D, Semigran MJ. Long-term outcome of enoximone therapy in patients with refractory heart failure. *Am Heart J*. 1993 Feb;125(2 Pt 1):423-9.
73. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C, et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 756-765
74. Bayes de Luna, Coumel P, Leclerq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-159
75. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 88: 2953-2961

76. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanism of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1675-1680
77. Jeanne E Poole, George W Johnson, Anne S Hellkamp, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1009-17
78. Swedbwrk K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26: 1303-8
79. Olsson LG, Swedberg K, Ducharm A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart Failure- Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1997-2004
80. Tokano T, Bach D, Chang J, et al. The effect of ventricular shock strength on cardiac haemodynamics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 791-7
81. Hasdemir C, Shah N, Rao AP, et al. Analysis of troponin I levels after spontaneous implantable cardioverter defibrillator shocks. *J*

Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13: 144-50

82. Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. J Am Coll Cardiol 2006; 47
83. Goldenberg I et al., Long-Term Benefit of Primary Prevention with an Implantable Cardioverter Defibrillator. Circulation 2010; 122:1265-1271.
84. Mark DB, Nelson CI, Anstrom KJ, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart failure Trial (SCD-HeFT) Circulation 2006; 114.
85. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002;346:1845–1853.
86. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2002;39:2026–2033.

87. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, 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;42:1454–1459.
88. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685-2694.
89. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, 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;110:2864–2868.
90. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
91. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization

- on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
92. 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;27:2682–2688.
93. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289: 730–740.
94. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham W. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141:381–390.
95. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2007;335:925.
96. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. 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;52:1834–1843.

97. Daubert JC, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C. 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;54:1837–1846.
98. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
99. Tang ASL, Wells GA, Talajic M et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*, 2010; vol. 363 no. 25: 2385-2395.
100. Michele Brignole, Angelo Auricchio, Gonzalo Baron-Esquivias, Pierre Bordachar, Giuseppe Boriani, Ole-A Breithardt, John Cleland, Jean-Claude Deharo, Victoria Delgado, Perry M. Elliott, Bulent Gorenek, Carsten W. Israel, Christophe Leclercq, Cecilia Linde,

Lluis Mont, Luigi Padeletti, Richard Sutton, Panos E. Vardas. 2013
 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization
 therapy. *European Heart Journal* (2013) 34, 2281–2329.

101. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997; 18: 507-13
102. Consensus Conference. Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiac. *G Ital Cardiol* 2006; 7 (6): 387-432.
103. Abraham W, Bristow M, Specialized centers for heart failure management. *Circulation* 1997; 96:2755-7
104. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:684-94.
105. Stellbrink C, Hartmann A, Igdbashian D, et al. Home Monitoring for pacemaker therapy: Intermediate results of the first European multicenter study (abstr). *Pacing Clinical Electrophysiol* 2002;25:686.

106. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on telemedicine for the benefit of patients, healthcare systems and society. COM (2008) 689. Brussels, 4.11.2008.
107. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, et al. Consensus on the Monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs): *Heart Rhythm* 2008;5:907-925. *Europace*. 2008;10:707-25.
108. Igidbashian D, Stellbrink C, Hartmann A, et al. M. Benefit of permanent pacemaker follow-up with Home Monitoring (abstr). *Pacing Clinical Electrophysiol* 2002;25:534-547
109. Calcagnini G, Censi F, Floris M, Pignalberi C, Ricci R, Biancalana G, Bartolini P, Santini M. Evaluation of electromagnetic interference of GSM mobile phones with pacemakers featuring remote monitoring functions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:380-385.
110. Feigal DW, Gardner SN, McClellan M. Ensuring safe and effective medical devices. *N Engl J Med* 2003;348(3):191-192.
111. Maisel WH. Pacemaker and ICD generator reliability: meta-analysis of device registries. *JAMA* 2006;295:1929-1934.
112. Maisel WH, Sweeney MO, Stevenson WG, Ellison KE, Epstein LM:

Recalls and safety alerts involving pacemakers and implantable cardioverter-defibrillator generators. JAMA 2001;286:793-799.

113. www.aiac.it: Ricci R, et al. Registro Avarie e Complicanze. Raccomandazioni per la gestione dei dispositivi in “recall”. 2005-2008.
114. Gould PA, Krahn AD. Canadian Heart Rhythm Society Working Group on Device Advisories. Complications associated with implantable cardioverterdefibrillator replacement in response to device advisories. JAMA 2006;295:1907-1911.
115. Hauck M, Bauer A, Voss F, Weretka S, Katus HA, Becker R. “Home monitoring” for early detection of implantable cardioverter-defibrillator failure: a single center prospective observational study. Clin Res Cardiol 2008 Sep 5 [Epub ahead of print].
116. Spencker S, Coban N, Koch L, Schirdewan A, Muller D. Potential role of home monitoring to reduce inappropriate shocks in implantable cardioverter-defibrillator patients due to lead failure. Europace 2008 Dec 22 [Epub ahead of print].
117. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, et al. MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics

Ancillary Study of the Mode Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107:1614- 1619.

118. Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G, Ricci R, Favale S, Zolezzi F, Di Belardino N, Molon G, Drago F, Villani GQ, Mazzini E, Vimercati M, Grammatico A. Italian AT500 Registry Investigators. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1913-1920.
119. Varma N, Stambler B, Chun S. Detection of atrial fibrillation by implanted devices with wireless data transmission capability. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:S133-S136.
120. Ricci RP, Morichelli L, Santini M. Remote control of implanted devices through Home Monitoring technology improves detection and clinical management of atrial fibrillation. *Europace* 2009;11:54-61.
121. Lazarus A. Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database. *Pacing Clinical Electrophysiol* 2007;30(Suppl. 1):S2-S12

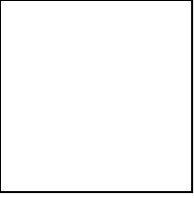
122. Theuns DA, Klootwijk AP, Simoons ML, Jordaens LJ. Clinical variables predicting inappropriate use of implantable cardioverter-defibrillator in patients with coronary heart disease or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;95:271-274.
123. Brugada P. What evidence do we have to replace in-hospital implantable cardioverter defibrillator follow up? *Clin Res Cardiol* 2006;95 Suppl 3:III3-9.
124. Res JC, Theuns DA, Jordaens L: The role of remote monitoring in the reduction of inappropriate implantable cardioverter defibrillator therapies. *Clin Res Cardiol* 2006;95 Suppl 3:III17-21.
125. Nielsen JC, Kottkamp H, Zabel M, Aliot E, Kreutzer U, Bauer A, Schuchert A, Neuser H, Schumacher B, Schmidinger H, Stix G, Clémenty J, Danilovic D, Hindricks G. Automatic home monitoring of implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2008;10:729-735.
126. Toselli T, Regoli F, Pratola C: Implantable Cardioverter defibrillator home monitoring technology. *Ital Heart J* 2004;5:30S-31S.
127. Croft JB, Giles WA, Pollard RA, Casper ML, Anda RF, Livengood JR. National trends in the initial hospitalization for heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:270-275.

128. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-346.
129. Reicin GM, Wittes J. Morgan Stanley equity research North American, hospital supplies and medical technology.industry overview and investors' guide to ICDs. New York: Morgan Stanley; October 8, 2002.
130. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH, TEN-HMS Investigators. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1654-1664.
131. Kimmelstiel C, Levine D, Perry K, Patel AR, Sadaniantz A,et al. Randomized, controlled evaluation of short- and long-term benefits of heart failure disease management within a diverse provider network: the SPAN-CHF trial. *Circulation* 2004;110:1450-1455.
132. Fauchier L, Sadoul N, Kouakam C, Briand F, Chauvin M, Babuty D, Clementy J. Potential cost savings by telemedicine-assisted long-term care of implantable cardioverter defibrillator recipients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28 Suppl 1:S255-259.

133. Winters SL, Packer DL, Marchlinski FE, Lazzara R, et al. North American Society of Electrophysiology and Pacing. Consensus statement on indications, guidelines for use, and recommendations for follow-up of implantable cardioverter defibrillators. North American Society of Electrophysiology and Pacing. Pacing Clin Electrophysiol 2001;24:262-269.
134. Marzegalli M, Lunati M, Landolina M, Perego GB, Ricci RP, et al. Remote monitoring of CRT-ICD: the multicenter Italian CareLink evaluation; ease of use, acceptance, and organizational implications. Pacing Clinical Electrophysiol 2008;31:1259-1264.
135. Brebner JA, Brebner EM, Ruddick-Bracken H. Experience-based guidelines for the implementation of telemedicine services. J Telemed Telecare 2005;11 Suppl 1:3-5.
136. Joseph GK, Wilkoff BL, Dresing T, Burkhardt J, Khaykin Y. Remote interrogation and monitoring of implantable cardioverter defibrillators. J Interv Card Electrophysiol 2004;11:161-166.
137. Amala A, Louis, Tracy Turner, Marcia Gretton, Angela Baksh, John G.F. Cleland: A systematic review of telemonitoring for the management of heart failure. The European Journal of Heart Failure 2003;5:583-590.

138. Saxon LA, Boehmer JP, Neuman S, Mullin CM. Remote Active Monitoring in Patients with Heart Failure (RAPID-RF): design and rationale. *J Card Fail* 2007;13:241-246.
139. Gregory A. Ewald, F. Roosevelt Gilliam, Robert J. et al. Automated HF Decompensation Detection: Results from the Decompensation Detection Study (DECODE). *Journal of Cardiac Failure* Vol. 15 No. 6S Suppl. 2009.
140. Ricci RP, Morichelli L, Santini M. Home monitoring remote control of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator patients in clinical practice: impact on medical management and healthcare resource utilization. *Europace* 2008;10:164-170.
141. S. Callens, K. Cierkens. Legal aspects of E-health. In E De Clercq (eds). *Collaborative Patient Centred eHealth*. IOS Press, 2008:47-56.
142. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2007;28:2256-2295.
143. Ricci RP, Calcagnini G, Castro A, Giada F, et al. CONSENSUS DOCUMENT sul monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili giac • Volume 12 • Numero 2 • giugno 2009.

144. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorkowski C, Sogaard P - Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Aug 16;384(9943):583-90
145. Martin DO, et al. *Heart Rhythm*. 2012;9:1807-1814.
146. Delnoy P. et al (CLEAR) pilot study. *Europace* 2013; doi:10.1093/europace/eut034
147. Nägele H. et al. , NYHA Class Evolution in Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) Optimized by SonR or Clinical Practice: Results from the CLEAR Study. HRS 2010 [PO1-97]
148. Dupuis JM et al. Determination of the best value of peak endocardial acceleration for optimization of the AV delay at rest in DDDR pacing. Correlation with echocardiographic evaluation. (abstract) *Europace* 2000; 1 (Suppl. D):D23.
149. Dupuis JM et al. Programming Optimal Atrioventricular Delay in Dual Chamber Pacing Using Endocardial Acceleration: Comparison with a Standard Echocardiographic Procedure. *PACE*, Vol. 26, January 2003

- 
- 150.** Pappone C. et al. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Heart Rhythm*. 2014 Mar;11(3):394-401.