LINEE GUIDA

Linee guida ESC 2021 su stimolazione cardiaca e terapia di resincronizzazione cardiaca

elaborate dalla Task Force su stimolazione cardiaca e terapia di resincronizzazione cardiaca della Società Europea di Cardiologia (ESC)

con il contributo straordinario della European Heart Rhythm Association (EHRA)

Membri della Task Force

Michael Glikson (Presidente) (Israele), Jens Cosedis Nielsen (Presidente) (Danimarca),
Mads Brix Kronborg (Coordinatore della Task Force) (Danimarca),
Yoav Michowitz (Coordinatore della Task Force) (Israele), Angelo Auricchio (Svizzera),
Israel Moshe Barbash (Israele), José A. Barrabés (Spagna), Giuseppe Boriani (Italia),
Frieder Braunschweig (Svezia), Michele Brignole (Italia), Haran Burri (Svizzera), Andrew J.S. Coats (UK),
Jean-Claude Deharo (Francia), Victoria Delgado (Olanda), Gerhard-Paul Diller (Germania),
Carsten W. Israel (Germania), Andre Keren (Israele), Reinoud E. Knops (Olanda), Dipak Kotecha (UK),
Christophe Leclercq (Francia), Béla Merkely (Ungheria), Christoph Starck (Germania),
Ingela Thylén (Svezia), José Maria Tolosana (Spagna), ESC Scientific Document Group

Revisori del Documento

Francisco Leyva (Coordinatore CPG) (UK), Cecilia Linde (Coordinatore CPG) (Svezia), Magdy Abdelhamid (Egitto), Victor Aboyans (Francia), Elena Arbelo (Spagna), Riccardo Asteggiano (Italia), Gonzalo Barón-Esquivias (Spagna), Johann Bauersachs (Germania), Mauro Biffi (Italia), Ulrika Birgersdotter-Green (USA), Maria Grazia Bongiorni (Italia), Michael A. Borger (Germania), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croazia), Jean-Claude Daubert (Francia), Inga Drossart (Belgio), Kenneth Ellenbogen (USA), Perry M. Elliott (UK), Larissa Fabritz (UK), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Francia), Francisco Fernández-Avilés (Spagna), Dan Foldager (Danimarca), Fredrik Gadler (Svezia), Pastora Gallego Garcia De Vinuesa (Spagna), Bulent Gorenek (Turchia), Jose M. Guerra (Spagna), Kristina Hermann Haugaa (Norvegia), Jeroen Hendriks (Olanda), Thomas Kahan (Svezia), Hugo A. Katus (Germania), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Svizzera), Hannah Law (UK), Basil S. Lewis (Israele), Nicholas John Linker (UK), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Joost Lumens (Olanda), Julia Mascherbauer (Austria), Wilfried Mullens (Belgio), Klaudia Vivien Nagy (Ungheria), Eva Prescott (Danimarca), Pekka Raatikainen (Finlandia), Amina Rakisheva (Kazakistan), Tobias Reichlin (Svizzera), Renato Pietro Ricci (Italia), Evgeny Shlyakhto (Russia), Marta Sitges (Spagna), Miguel Sousa-Uva (Portogallo), Richard Sutton (Monaco), Piotr Suwalski (Polonia), Jesper Hastrup Svendsen (Danimarca), Rhian M. Touyz (UK), Isabelle C. Van Gelder (Olanda), Kevin Vernooy (Olanda), Johannes Waltenberger (Germania), Zachary Whinnett (UK), Klaus K. Witte (UK)

G Ital Cardiol 2022;23(7 Suppl 1):e1-e94

Parole chiave. Bradicardia; Complicanze; Fibrillazione atriale; Linee guida; Indicazioni alla stimolazione cardiaca; Pacemaker; Scompenso cardiaco; Sincope; Siti di stimolazione alternativi; Stimolazione cardiaca; Stimolazione del sistema di conduzione; Stimolazione nella TAVI; Stimolazione temporanea; Terapia di resincronizzazione cardiaca.

© 2021 ESC – Tutti i diritti riservati

Tradotto da: 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2021;42:3427-520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364.

Organismi ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council for Cardiology Practice, Council on Basic Cardiovascular Science, Council on Cardiovascular Genomics, Council on Hypertension, Council on Stroke.

Gruppi di Lavoro: Adult Congenital Heart Disease, Cardiac Cellular Electrophysiology, Cardiovascular Regenerative and Reparative Medicine, Cardiovascular Surgery, e-Cardiology, Myocardial and Pericardial Diseases.

Forum dei Pazienti

Linee guida ESC 2021 Stimolazione cardiaca e CRT

	Prefazione3
2.	Introduzione
	2.1 Analisi delle evidenze
	2.3 Le novità di queste linee guida
	2.3.1 Nuovi concetti e nuove sezioni
	2.3.2 Le nuove raccomandazioni del 20216
	2.3.3 Modifiche delle raccomandazioni per la stimolazione
	cardiaca e la terapia di resincronizzazione cardiaca
3	rispetto alle linee guida del 2013
٥.	3.1 Epidemiologia
	3.2 Storia naturale
	3.3 Fisiopatologia e classificazione delle bradiaritmie
	con indicazione a stimolazione cardiaca permanente
	3.4 Descrizione generale delle tipologie e delle modalità di stimolazione
	3.4.1 Stimolazione endocardica
	3.4.2 Stimolazione epicardica
	3.4.3 Terapia di resincronizzazione cardiaca
	(endocardica e/o epicardica)
	di conduzione, pacemaker leadless)
	3.4.4.1 Stimolazione del sistema di conduzione
	3.4.4.2 Pacemaker senza fili (leadless)
	3.4.5 Modalità di stimolazione
	3.4.6 Stimolazione con funzione "rate-responsive"
4	3.5 Differenze di genere
	del sistema di conduzione sospetta o documentata
	4.1 Anamnesi ed esame obiettivo14
	4.2 Elettrocardiogramma
	4.3 Valutazione non invasiva
	4.3.2 Test da sforzo17
	4.3.3 Imaging17
	4.3.4 Test di laboratorio
	4.3.5 Test genetici
	4.3.7 Tilt test
	4.4 Monitor cardiaci impiantabili
	4.5 Studio elettrofisiologico
5.	Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione
	5.1 Stimolazione per disfunzione del nodo del seno
	5.1.1 Indicazioni alla stimolazione21
	5.1.1.1 Disfunzione del nodo del seno21
	5.1.1.2 Variante bradicardia-tachicardia della disfunzione del nodo del seno22
	5.1.2 Modalità di stimolazione e scelta dell'algoritmo22
	5.2 Stimolazione per blocco atrioventricolare
	5.2.1 Indicazioni alla stimolazione24
	5.2.1.1 Blocco atrioventricolare di primo grado24
	5.2.1.2 Blocco atrioventricolare di secondo grado di tipo I (tipo Mobitz I o Wenckebach)24
	5.2.1.3 Blocco atrioventricolare di secondo grado
	tipo Mobitz II, 2:1 e di grado avanzato
	(detto anche blocco atrioventricolare di alto
	grado caratterizzato da un rapporto tra onda P e complesso QRS ≥3:1), blocco atrioventricolare
	di terzo grado25
	5.2.1.4 Blocco atrioventricolare parossistico25
	5.2.2 Modalità di stimolazione e scelta dell'algoritmo25
	5.2.2.1 Stimolazione bicamerale vs ventricolare25
	5.2.2.2 Blocco atrioventricolare in caso di fibrillazione atriale permanente25
	5.3 Stimolazione per disturbi della conduzione
	in assenza di blocco atrioventricolare26
	5.3.1 Indicazioni alla stimolazione
	5.3.1.1 Blocco di branca e sincope inspiegata
	5.3.1.2 Blocco di branca, sincope inspiegata e studio elettrofisiologico anormale26
	5.3.1.3 Blocco di branca alternante27
	5.3.1.4 Blocco di branca asintomatico27
	5.3.1.5 Pazienti con malattie neuromuscolari27
	5.3.2 Modalità di stimolazione e scelta dell'algoritmo28
	5.4 Stimolazione per sincope riflessa
	5.4.2 Modalità di stimolazione e scelta dell'algoritmo30
	5.5 Stimolazione per bradicardia sospetta (non documentata)31
	5.5 Stimolazione per bradicardia sospetta (non documentata)31 5.5.1 Sincope ricorrente non diagnosticata31 5.5.2 Cadute ricorrenti

	6.1	Epidemiologia, prognosi e fisiopatologia dello scompenso	
		cardiaco trattabile con terapia di resincronizzazione cardiaca mediante stimolazione biventricolare	21
	6.2	Indicazioni alla terapia di resincronizzazione cardiaca	ا د
		nei pazienti in ritmo sinusale	32
	6.3	Pazienti con fibrillazione atriale	34
		6 3 1 Pazienti con fibrillazione atriale	
		e scompenso cardiaco candidabili a terapia	
		di resincronizzazione cardiaca	34
		6.3.2 Pazienti con frequenza cardiaca non controllata candidati ad ablazione della giunzione atrioventricolare	
		(indipendentemente dalla durata del QRS)	31
		6.3.3 Nuove modalità emergenti di terapia di	
		resincronizzazione cardiaca: ruolo della stimolazione	
		del sistema di conduzione	37
	6.4	Pazienti con pacemaker convenzionale o defibrillatore	
		impiantabile che necessitano di upgrade a terapia	2-
	65	di resincronizzazione cardiaca La stimolazione nei pazienti con ridotta frazione	5/
	0.5	di eiezione ventricolare sinistra e indicazione	
		convenzionale a stimolazione antibradicardica	37
	6.6	Beneficio dell'impianto di defibrillatore nei pazienti	
		con indicazione alla terapia di resincronizzazione cardiaca	38
	6.7	Fattori che condizionano l'efficacia della terapia	20
7	Ctro	di resincronizzazione cardiaca: ruolo delle tecniche di imaging ategie e siti di stimolazione alternativi	کک ۱۸
7.		Stimolazione settale	
		Stimolazione del fascio di His	
		7.2.1 Impianto e follow-up	42
		7.2.2 Indicazioni	42
		7.2.2.1 Stimolazione per bradicardia	42
		7.2.2.2 Ablate and pace	4:
	7 3	Stimolazione della branca sinistra	43 13
	7 4	Pacemaker leadless	44
8.	Indi	cazioni alla stimolazione in condizioni particolari	44
	8 1	Stimolazione nell'infarto miocardico acuto	44
	8.2	Stimolazione dopo chirurgia cardiaca e trapianto cardiaco	45
		8.2.1 Stimolazione dopo bypass aortocoronarico	4.5
		e chirurgia valvolare	45
		8.2.3 Stimolazione dopo chirurgia della valvola tricuspide	4. 20
	8.3	Stimolazione dopo impianto transcatetere di valvola aortica	47
	8.4	Stimolazione cardiaca e terapia di resincronizzazione	
		cardiaca nelle cardiopatie congenite	49
		8.4.1 Disfunzione del nodo del seno e sindrome	40
		bradicardia-tachicardia 8.4.1.1 Indicazioni all'impianto di pacemaker	45 10
		8 4 2 Blocco atrioventricolare congenito	40 40
		8.4.2 Blocco atrioventricolare congenito	49
		8.4.3 Blocco atrioventricolare postoperatorio	49
		8.4.3.1 Indicazioni all'impianto di pacemaker	50
	0 E	8.4.4 Terapia di resincronizzazione cardiaca	5U
	0.5	8.5.1 Bradiaritmia	5C
		8.5.2 Stimolazione per il trattamento dell'ostruzione	
		del tratto di efflusso del ventricolo sinistro	50
		8.5.3 Impianto di pacemaker dopo miectomia	
		settale e ablazione alcolica	51
		8.5.4 Terapia di resincronizzazione cardiaca nella cardiomiopatia ipertrofica allo stadio terminale	E 1
	8 6	Stimolazione nelle malattie rare	ر د 51
	0.0	8.6.1 Sindrome del QT lungo	
		8.6.2 Malattie neuromuscolari	
		8.6.3 Cardiomiopatia dilatativa con mutazioni del	
		gene della lamina A/C	
		8.6.4 Mitocondriopatie	52
		8.6.6 Malattie infiammatorie	
		8.6.6.1 Sarcoidosi	
		Stimolazione cardiaca in gravidanza	
9.	Spe	cifiche considerazioni sull'impianto di dispositivi	
	e su	ılla gestione perioperatoria	53
	9.1	Considerazioni generali	53
	9.Z	Ambiente operatorio e antisepsi cutanea	54
	9.3	Gestione dell'anticoagulazione	54
		Accesso venoso	
	9.6	Considerazioni sugli elettrocateteri	54
		Posizionamento dell'elettrocatetere	
10	9.8	Tasca del dispositivo	56
10	ı. CO di	omplicanze della stimolazione cardiaca e della terapia resincronizzazione cardiaca	57
	10.	1 Complicanze generali	57
	10.	2 Complicanze particolari	57

10.2.1 Complicanze correlate all elettrocatetere	5/
10.2.2 Ematoma	
10.2.3 Infezioni	58
10.2.4 Interferenza con la valvola tricuspide	58
10.2.5 Altre complicanze	59
11. Considerazioni gestionali	59
11.1 La risonanza magnetica nei pazienti con dispositivi	
cardiaci impiantabili	
11.2 La radioterapia nei pazienti con pacemaker	62
11.3 La stimolazione temporanea	62
11.4 Gestione perioperatoria dei pazienti con dispositivi	
elettronici cardiovascolari impiantabili	64
11.5 Dispositivi elettronici cardiovascolari impiantabili	
e attività sportiva	64
11.6 Quando la stimolazione non è più indicata	
11.7 Follow-up dei dispositivi	65
12. Assistenza incentrata sul paziente e processo decisionale	
condiviso nella stimolazione cardiaca e nella terapia	
di resincronizzazione cardiaca	
13. Indicatori di qualità	
14. Messaggi chiave	
15. Le lacune nelle evidenze	
16. "Cosa fare" e "cosa non fare": messaggi dalle linee guida	
17. Materiale supplementare	
Bibliografia	73

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

7 12 2 112 1 17 12 10	
AD	atrio destro
APAF	Ablate and Pace in Atrial Fibrillation
ATP	stimolazione antitachicardica
AV	atrioventricolare
BAV	blocco atrioventricolare
BBB	blocco di branca
BBD	blocco di branca destra
BBS	blocco di branca sinistra
BLOCK HF	Biventricular versus Right Ventricular Pacing in
	Heart Failure Patients with Atrioventricular Block
BRUISE CONTROL	Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery
	Randomized Controlled Trial

BRUISE CONTROL-2 Randomized Controlled Trial of Continued Versus Interrupted Direct Oral Anti-Coagulant at the Time

of Device Surgery

CARE-HF CArdiac REsynchronization in Heart Failure

cardiopatia congenita CC CIED

dispositivo elettronico cardiovascolare impiantabile

CMI cardiomiopatia ipertrofica

COMPANION COmparison of Medical therapy, PAcing aNd

defibrillatION

CPAP pressione positiva continua delle vie aeree CPG Comitato per le Linee Guida di Pratica Clinica CRT terapia di resincronizzazione cardiaca CRT-D terapia di resincronizzazione cardiaca con

CRT-P

terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker

CSM massaggio del seno carotideo CSS sindrome del seno carotideo

DANISH Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure

on Mortality

DANPACE DANishMulticenter Randomized Trial on Single

Lead Atrial PACing vs Dual Chamber Pacing in Sick

Sinus Syndrome DDD

stimolazione atrioventricolare bicamerale **ECG** elettrocardiogramma

Echo-CRT

Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy **EHRA** European Heart Rhythm Association **EORP** EURObservational Research Programme

Società Europea di Cardiologia EuroHeart European Unified Registries On Heart Care **Evaluation and Randomized Trials**

FΑ fibrillazione atriale FE frazione di eiezione

FEVS frazione di eiezione ventricolare sinistra

stimolazione del fascio di His HRP

HFmrEF scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta

> scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata

HFpEF

HFrFF scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta HOT-CRT terapia di resincronizzazione cardiaca ottimizzata

per la stimolazione hisiana

hazard ratio

HR

ΗV intervallo fascio di His-ventricolo IC. intervallo di confidenza ICD defibrillatore impiantabile IEM interferenza elettromagnetica II R loop recorder impiantabile IM infarto miocardico

LGE captazione tardiva di gadolinio LQTS sindrome del QT lungo

MADIT-CRT Multicenter Automatic Defibrillator Implantation with

Cardiac Resynchronization Therapy morte cardiaca improvvisa

MCI MOST MOde Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction MUSTIC MUltisite STimulation In Cardiomyopathies

ΝΔ\/ nodo atrioventricolare NYHA New York Heart Association OMT terapia medica ottimale

OR odds ratio

OSAS sindrome delle apnee ostruttive del sonno PATH-CHF PAcing THerapies in Congestive Heart Failure **PCCD** malattia progressiva della conduzione cardiaca tomografia ad emissione di positroni

RAFT Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory

Heart Failure Trial

trial randomizzato controllato

RESET-CRT Re-evaluation of Optimal Re-synchronisation Therapy in Patients with Chronic Heart Failure REVERSE REsynchronization reVErses Remodelling in Systolic

left vEntricular dysfunction

RM risonanza magnetica

RMC risonanza magnetica cardiovascolare RS ritmo sinusale RVOT tratto di efflusso del ventricolo destro SAR tasso di assorbimento specifico

scompenso cardiaco SEF studio elettrofisiologico SND disfunzione del nodo del seno TAVI impianto transcatetere di valvola aortica

TC tomografia computerizzata VD ventricolare destro/a ٧S ventricolare sinistro/a

WRAP-IT World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection

Prevention Trial

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia gestionale per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida e le raccomandazioni mirano a facilitare le decisioni del professionista sanitario nella sua pratica clinica quotidiana, anche se il giudizio finale spetta comunque al medico curante dopo aver consultato il paziente e il caregiver.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC). così come diverse organizzazioni e società scientifiche, hanno emanato numerose linee guida. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e la pubblicazione delle linee guida ESC sono disponibili sul sito web dell'ESC (https://www. escardio.org/Guidelines). Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

Oltre alla pubblicazione delle linee guida per la pratica clinica, l'ESC è promotrice di diversi registri internazionali sulle malattie cardiovascolari e sulle varie tipologie di intervento, che ricadono sotto la denominazione di EURObservational Research Programme. Tali registri costituiscono uno strumento fondamentale per poter valutare i procedimenti diagnostico-terapeutici, l'impiego delle risorse e l'aderenza alle linee guida e si prefiggono di fornire una maggiore conoscenza

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

			Definizione	Espressione consigliata
	Classe I		o consenso generale che un determinato trattamento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
andazion	Classe II		ntrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficac o intervento.	cia di un determinato
Classi delle raccomandazioni	Classe IIa		Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/ efficacia.	Deve essere preso in considerazione
	Classe IIb		L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
			consenso generale che un determinato trattamento o ion sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere	Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.

della pratica medica a livello europeo e nel resto nel mondo sulla base di dati di elevata qualità raccolti durante la pratica clinica routinaria.

Inoltre, all'interno di questo documento, sono stati elaborati ed incorporati dall'ESC una serie di indicatori di qualità (IQ) per la valutazione del livello di implementazione delle linee guida, di cui possono avvalersi non solo l'ESC ma anche le strutture ospedaliere, gli operatori ed i servizi sanitari per misurare la qualità della pratica clinica o per utilizzarli, unitamente ai messaggi chiave delle linee guida, nell'ambito di programmi educazionali, allo scopo di migliorare la qualità dell'assistenza e gli outcome clinici.

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'E-SC, compresi i delegati dei gruppi di sottospecialità, in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. Gli esperti designati hanno effettuato una revisione completa delle evidenze pubblicate per la gestione di una determinata condizione in accordo con gli indirizzi del Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG). È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni relativamente a specifiche opzioni diagnostico-terapeutiche sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato più avanti.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (https://www.escardio.org/Guideli-

nes), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare.

Tale procedimento è atto a garantire la trasparenza e a prevenire potenziali bias durante la preparazione e la revisione del documento. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si sia verificata durante il periodo di stesura del documento è stata notificata all'ESC e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il CPG dell'ESC supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di endorsement. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del CPG e di esperti esterni. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura.

Il compito di redigere le linee guida ESC prevede anche l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di implementazione delle raccomandazioni, compresa la realizzazione di versioni tascabili, diapositive riassuntive, schede riassuntive per i medici non specialisti e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni in forma abbreviata, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sul sito web dell'ESC, nonché sul sito web dello *European Heart Journal*. Le Società Nazionali affiliate all'ESC sono esortate a patrocinare, adottare, tradurre e mettere in pratica tutte le linee guida ESC. È necessario prevedere dei programmi di im-

plementazione, in quanto è stato documentato che l'applicazione meticolosa delle raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

Il professionista sanitario è invitato a prendere in debita considerazione le linee guida ESC nell'esercizio del suo giudizio clinico, nonché nella definizione e implementazione delle strategie mediche preventive e diagnostico-terapeutiche. Le linee guida ESC non sopperiscono comunque alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, laddove necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione.

2. INTRODUZIONE

La stimolazione cardiaca è una componente importante dell'elettrofisiologia e della cardiologia in generale e, se da un lato esistono alcune situazioni per le quali l'indicazione alla stimolazione è chiara e non è cambiata nel corso degli anni, dall'altro molte altre si sono evolute e sono state oggetto recentemente di numerosi studi, come la stimolazione dopo un evento sincopale (sezione 5) o dopo impianto transcatetere di valvola aortica (TAVI; sezione 8), la terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT) nei pazienti con scompenso cardiaco (SC) o per la prevenzione delle cardiomiopatie indotte dalla stimolazione (sezione 6) e la stimolazione nel contesto di malattie infiltrative e infiammatorie o di diverse cardiomiopatie (sezione 8). Altri aspetti innovativi riguardano i nuovi strumenti diagnostici per il processo decisionale sulla stimolazione (sezione 4), nonché un'area del tutto nuova relativa alla stimolazione del fascio di His e della branca sinistra (sezione 7). Inoltre, si è assistito ad un crescente interesse anche in altre aree, ad esempio su come ridurre al minimo in maniera sistematica il rischio procedurale ed evitare l'insorgenza di complicanze correlate alla stimolazione cardiaca (sezione 9), su come gestire i portatori di pacemaker in determinate situazioni [es. in caso di diagnostica con risonanza magnetica (RM) o di radioterapia (sezione 11)], su come eseguire il follow-up dei portatori di pacemaker con particolare enfasi sull'impiego del monitoraggio remoto, e su come incorporare un processo decisionale condiviso nella cura di questa popolazione di pazienti (sezione 12).

Le ultime linee guida sulla stimolazione dell'ESC risalgono al 2013 e, pertanto, si è ritenuto opportuno e necessario formulare delle nuove linee guida.

Per l'elaborazione delle nuove linee guida che tenessero conto di tutti questi aspetti è stata istituita una Task Force alla quale hanno preso parte, oltre ai maggiori esperti nel settore della stimolazione, anche rappresentanti di diverse associazioni, quali l'Association for Acute CardioVascular Care, la Heart Failure Association, la European Association of Cardiothoracic Surgery, la European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, l'ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases e l'Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions.

2.1 Analisi delle evidenze

Questo documento è articolato in varie sezioni, ciascuna delle quali elaborata con la collaborazione di un coordinatore e di diversi autori ai quali è stato richiesto di esaminare dettagliatamente la letteratura recente sull'argomento a loro assegnato e di elaborare le relative raccomandazioni con l'indicazione della rispettiva classe e livello di evidenza. In caso di dati controversi, è stato richiesto ad un metodologo (Dipak Kotecha) di valutare la forza delle evidenze e di contribuire a determinare la classe di raccomandazione e il livello di evidenza. Tutte le raccomandazioni sono state votate da tutti gli autori del documento e sono state approvate solo laddove veniva raggiunto un consenso da parte di almeno il 75% dei co-autori.

Ai presidenti (Jens Cosedis Nielsen e Michael Glikson) e ai coordinatori di questo documento (Yoav Michowitz e Mads Brix Kronborg) spettava la responsabilità di verificare la concordanza delle raccomandazioni nelle varie sezioni, e ad alcuni membri del comitato incaricato di redigere il documento spettava la responsabilità di accertarsi che le raccomandazioni combaciassero con quanto indicato in altre linee quida dell'ESC, come quelle sullo SC o sulle valvulopatie.

2.2 Rapporti con l'industria

L'elaborazione di queste linee guida è stata intrapresa su base volontaria ed a ciascun co-autore è stato richiesto di dichiarare e attestare che non avesse alcun conflitto di interessi sulla base di quanto recentemente definito dal Comitato Scientifico per le Linee Guida dell'ESC e dal Consiglio Direttivo dell'ESC.

2.3 Le novità di queste linee guida

2.3.1 Nuovi concetti e nuove sezioni

Tabella 3. Nuovi concetti e sezioni di gueste linee guida.

Concetti/sezioni	Sezione
Una nuova sezione sulle tipologie e modalità di stimolazione, come la stimolazione del sistema di conduzione e la stimolazione leadless.	3.4
Una nuova sezione sulle differenze di genere nella stimolazione.	3.5
Una nuova sezione sulla valutazione dei pazienti candidabili a stimolazione.	4
Una sezione più estesa e aggiornata sulla CRT.	6
Una nuova sezione sulle strategie e sui siti di stimolazione alternativi.	7
Una sezione più estesa e aggiornata sulla stimolazione in condizioni particolari, inclusa una nuova sezione dedicata alla stimolazione post-TAVI, nel postoperatorio, in presenza di valvulopatia tricuspidale e dopo chirurgia cardiaca.	8
Una nuova sezione sull'impianto e sulla gestione perioperatoria, inclusa la terapia anticoagulante perioperatoria.	9
Una sezione più estesa e aggiornata sulle complicanze correlate ai CIED.	10
Una nuova sezione su diverse considerazioni gestionali, compresa la RM, la radioterapia, la stimolazione temporanea, la gestione perioperatoria, l'attività sportiva e il follow-up.	11
Una nuova sezione sull'assistenza incentrata sul paziente.	12

CIED, dispositivo elettronico cardiovascolare impiantabile; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; RM, risonanza magnetica; TAVI, impianto transcatetere di valvola aortica.

Linee guida ESC 2021 Stimolazione cardiaca e CRT

2.3.2 Le nuove raccomandazioni del 2021

Tabella 4. Le nuove raccomandazioni del 2021.

Raccomandazioni	Classe	Livello
Valutazione del paziente con bradicardia o malattia del sistema di conduzione sospetta o documentata		
Monitoraggio		
Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale.	1	Α
Il monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale è raccomandato per la valutazione dei pazienti con sospetta bradicardia al fine di correlare i disturbi del ritmo ai sintomi.	1	С
Massaggio del seno carotideo		
Dopo aver escluso la presenza di stenosi carotidea ^c , l'esecuzione del CSM è raccomandata nei pazienti con sincope ad eziologia sconosciuta compatibile con un meccanismo riflesso o con sintomi correlati alla manipolazione/pressione della regione del seno carotideo.	1	В
Tilt test		
Il tilt test deve essere preso in considerazione nei pazienti con episodi ricorrenti di sospetta sincope riflessa.	lla	В
Test da sforzo		
Il test da sforzo è raccomandato nei pazienti che manifestano sintomi suggestivi di bradicardia durante o subito dopo l'esercizio.	1	С
Il test da sforzo deve essere preso in considerazione nei pazienti con sospetta incompetenza cronotropa al fine di confermare la diagnosi.	lla	В
Il test da sforzo può essere preso in considerazione nei pazienti con disturbi della conduzione intraventricolare o BAV a un livello non noto al fine di evidenziare la presenza di blocco infranodale.	IIb	С
lmaging		
L'imaging cardiaco è raccomandato nei pazienti con bradicardia sintomatica, sospetta o documentata, al fine di rilevare l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei disturbi di conduzione.	1	С
L'imaging multimodale (RMC, TC, PET) deve essere preso in considerazione per la caratterizzazione tissutale del miocardico nella diagnosi di specifiche patologie associate a disturbi della conduzione che richiedono l'impianto di pacemaker, in particolar modo nei pazienti di età <60 anni.	lla	С
Test di laboratorio		
Oltre ai test laboratoristici pre-impianto ^d , nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni.	1	С
Valutazione del sonno		
Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno.	1	С
Studio elettrofisiologico		
Nei pazienti con sincope e blocco bifascicolare, il SEF deve essere preso in considerazione quando i test non invasivi non abbiano consentito di identificare la causa della sincope o quando per le condizioni di gravità debba essere presa una decisione immediata relativamente alla terapia di stimolazione, a meno che non si opti per l'impianto empirico di un pacemaker (specie nei pazienti anziani e fragili).	lla	В
Nei pazienti con sincope e bradicardia sinusale, il SEF può essere preso in considerazione quando i test non invasivi non abbiano evidenziato una correlazione tra bradicardia e sincope.	IIb	В
Test genetico		
Il test genetico deve essere preso in considerazione nei pazienti con insorgenza precoce (<50 anni) di malattia progressiva della conduzione cardiaca.	lla	С
Il test genetico deve essere preso in considerazione nei familiari dei pazienti nei quali sia stata identificata una variante genetica patogena responsabile del fenotipo clinico della malattia del sistema di conduzione cardiaco.	lla	С
		(continu

Raccomandazioni	Classea	Livellob
Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione		
La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia.	1	В
La stimolazione è indicata nei pazienti con aritmia atriale (soprattutto FA) e BAV permanente o parossistico di terzo grado o di grado avanzato, anche in assenza di sintomi.	1	С
Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo.	1	Α
La stimolazione cardiaca bicamerale è indicata per ridurre le recidive sincopali nei pazienti di età >40 anni con episodi sincopali severi ricorrenti e non prevedibili che presentano: • pause asistoliche spontanee sintomatiche >3 s o pause asintomatiche >6 s dovute ad arresto sinusale o BAV; o • sindrome del seno carotideo di tipo cardioinibitorio; o • sincope asistolica al tilt test.	1	Α
Nei pazienti con cadute inspiegate ricorrenti deve essere preso in considerazione di eseguire la stessa valutazione prevista per la sincope inspiegata.	lla	С
L'ablazione della FA deve essere presa in considerazione quale strategia per evitare l'impianto di pacemaker nei pazienti con bradicardia correlata alla FA o con pause sintomatiche da alterato automatismo dopo conversione a ritmo sinusale, tenendo conto delle condizioni cliniche.	lla	С
Nei pazienti con sindrome bradicardia-tachicardia può essere presa in considerazione la programmazione dell'ATP atriale.	IIb	В
La stimolazione cardiaca bicamerale può essere presa in considerazione per ridurre le recidive sincopali nei pazienti con caratteristiche cliniche di sincope sensibile all'adenosina.	IIb	В
Terapia di resincronizzazione cardiaca		
La CRT-D è raccomandata nei pazienti candidati ad impianto di ICD che hanno un'indicazione alla CRT.	1	Α
La CRT-D deve essere presa in considerazione nei pazienti candidati a CRT dopo averne valutato il rischio individuale e adottando un processo decisionale condiviso.	lla	В
La CRT invece della stimolazione VD convenzionale deve essere presa in considerazione nei pazienti con HFmrEF che presentano FA sintomatica e frequenza cardiaca non controllata e che sono candidati ad ablazione della giunzione AV (indipendentemente dalla durata del QRS).	lla	С
La stimolazione VD deve essere presa in considerazione nei pazienti con HFpEF che presentano FA sintomatica e frequenza cardiaca non controllata e che sono candidati ad ablazione della giunzione AV (indipendentemente dalla durata del QRS).	lla	В
La CRT può essere presa in considerazione nei pazienti con HFpEF che presentano FA sintomatica e frequenza cardiaca non controllata e che sono candidati ad ablazione della giunzione AV (indipendentemente dalla durata del QRS).	llb	В
Siti di stimolazione alternativi		
Stimolazione del fascio di His		
Nei pazienti trattati con HBP si raccomanda di programmare il dispositivo in base ai requisiti specifici per HBP.	1	С
Nei pazienti candidati a CRT nei quali l'impianto di elettrocatetere in seno coronarico non ha avuto successo, la HBP deve essere presa in considerazione come opzione di trattamento insieme ad altre tecniche alternative quale il posizionamento chirurgico di un catetere epicardico.	lla	В
Nei pazienti trattati con HBP, l'impianto di un catetere per la stimolazione VD di backup deve essere preso in considerazione in specifiche situazioni (es. dipendenza da pacemaker, BAV di grado avanzato, blocco infranodale, elevate soglie di stimolazione, ablazione programmata della giunzione AV) o in caso di problemi di sensing (es. rischio di undersensing del segnale ventricolare o di oversensing dei potenziali atriali/hisiani).	lla	С
La HBP con stimolazione VD di backup può essere presa in considerazione nei pazienti nei quali è indicata una strategia di "ablate and pace" per la presenza di aritmie sopraventricolari ad alta risposta ventricolare, soprattutto quando il QRS intrinseco è stretto.	llb	С
La HBP può essere presa in considerazione in alternativa alla stimolazione VD nei pazienti con BAV e FEVS >40% nei quali sia presumibile una percentuale di stimolazione ventricolare >20%.	IIb	С
		(continua)

Linee guida ESC 2021 Stimolazione cardiaca e CRT

Raccomandazioni	Classea	Livello
Stimolazione leadless		
pacemaker leadless devono essere presi in considerazione in alternativa ai pacemaker transvenosi in caso di mpossibilità all'accesso al sistema venoso utilizzato per l'impianto dei pacemaker convenzionali o in presenza di un rischio particolarmente elevato di infezione della tasca del dispositivo, come nel caso di pregressa infezione o di pazienti emodializzati.	lla	В
pacemaker leadless possono essere presi inconsiderazione in alternativa alla stimolazione ventricolare monocatetere standard, tenendo conto dell'aspettativa di vita e adottando un processo decisionale condiviso.	IIb	С
ndicazioni alla stimolazione in condizioni particolari		
Stimolazione dopo infarto miocardico acuto		
'impianto di un pacemaker permanente è indicato alla stregua di quanto raccomandato per la popolazione generale sezione 5.2) quando, trascorsi almeno 5 giorni dall'IM, non si verifichi la risoluzione del BAV.	1	С
n pazienti selezionati con BAV nel contesto di IM anteriore e SC acuto può essere preso in considerazione l'impianto precoce di dispositivo per CRT (CRT-D/CRT-P).	IIb	С
Stimolazione dopo chirurgia cardiaca		
BAV avanzato o completo dopo chirurgia cardiaca: è indicato un periodo di osservazione clinica di almeno 5 giorni per valutare se i disturbi del ritmo siano transitori e si risolvano. Tuttavia, tale periodo di osservazione può essere ridotto in presenza di BAV completo con ritmo di scappamento assente o basso, che ne rende improbabile la risoluzione.	1	С
SND dopo chirurgia cardiaca e trapianto cardiaco: prima di procedere ad impianto di pacemaker permanente deve essere preso in considerazione un periodo di osservazione fino a 6 settimane.	lla	С
ncompetenza cronotropa dopo trapianto cardiaco: la stimolazione cardiaca deve essere presa in considerazione per migliorare la qualità di vita in presenza di incompetenza cronotropa persistente da oltre 6 settimane dopo il trapianto cardiaco.	lla	С
Chirurgia per endocardite valvolare e BAV completo intraoperatorio: nei pazienti sottoposti a chirurgia per endocardite valvolare e con BAV completo, l'impianto immediato di pacemaker epicardico deve essere preso in considerazione quando sia presente uno dei seguenti fattori predittivi di BAV persistente: disturbi della conduzione preoperatori, infezione da <i>Staphylococcus aureus</i> , ascesso intracardiaco, coinvolgimento della valvola tricuspide o pregressa chirurgia valvolare.	lla	С
Pazienti che necessitano di stimolazione al momento della chirurgia della valvola tricuspide: l'impiego di cateteri transvalvolari deve essere evitato e devono essere utilizzati gli elettrocateteri ventricolari epicardici. Durante intervento chirurgico della valvola tricuspide la rimozione dei cateteri transvalvolari preesistenti deve essere presa in considerazione e preferita rispetto all'imprigionamento del catetere a livello della sutura tra l'anulus e la bioprotesi o l'anello per anulopastica. Nel caso di anuloplastica tricuspidale isolata e sulla base del rapporto rischio-beneficio ndividuale, il preesistente catetere VD può essere lasciato in sede senza essere imprigionato tra l'anello e l'anulus.	lla	С
Pazienti che necessitano di stimolazione dopo sostituzione di valvola tricuspide con una bioprotesi/plastica della ricuspide mediante anuloplastica con anello protesico: in caso di indicazione alla stimolazione ventricolare, l'impianto transvenoso di catetere in seno coronarico o il posizionamento di un catetere ventricolare epicardico con tecnica mininvasiva deve essere preso in considerazione e preferito rispetto ad un approccio transvenoso transvalvolare.	lla	С
Pazienti che necessitano di stimolazione dopo sostituzione di protesi tricuspidale meccanica: l'impianto di un catetere //D transvalvolare deve essere evitato.	III	С
Stimolazione dopo impianto transcatetere di valvola aortica		
a stimolazione permanente è raccomandata nei pazienti con BAV di grado avanzato o completo che persiste per 24-48 h post-TAVI.	1	В
a stimolazione permanente è raccomandata nei pazienti con BBB alternante di nuova insorgenza post-TAVI.	1	С
a stimolazione permanente precoce ^e deve essere presa in considerazione nei pazienti con preesistente BBD che sviluppano un qualsiasi altro disturbo della conduzione durante o post-TAVI ^f .	lla	В
l monitoraggio ECG ambulatoriale ⁹ o il SEF ^h devono essere presi in considerazione nei pazienti con BBS di nuova nsorgenza con QRS >150 ms o intervallo PR >240 ms in assenza di un ulteriore prolungamento dopo oltre 48 h post-TAVI.	lla	С
l monitoraggio ECG ambulatoriale ⁹ o il SEF ^h possono essere presi in considerazione nei pazienti con preesistente disturbo della conduzione che manifestano un prolungamento del QRS o del PR >20 ms.	IIb	С
L'impianto profilattico di pacemaker permanente non è indicato prima della procedura di TAVI nei pazienti con BBD che non hanno indicazione a stimolazione permanente.	m	С

Raccomandazioni	Classe	Livello
Sindromi varie		
La stimolazione permanente è indicata nei pazienti con malattie neuromuscolari come la distrofia miotonica di tipo 1 che presentano BAV di secondo o terzo grado o un intervallo HV ≥70 ms con o senza sintomi ⁱ .	1	С
La terapia con ICD con capacità di stimolazione deve essere presa in considerazione nei pazienti con mutazioni del gene LMNA, incluse la distrofia muscolare di Emery-Dreifuss o dei cingoli, che hanno i criteri convenzionali per l'impianto di pacemaker o che presentano un intervallo PR prolungato con BBS, quando l'aspettativa di vita sia di almeno 1 anno.	lla	С
La stimolazione permanente deve essere presa in considerazione nei pazienti con sindrome di Kearns-Sayre che presentano un intervallo PR prolungato, BAV di qualsiasi grado, BBB o blocco fascicolare.	lla	С
L'impianto di pacemaker permanente può essere preso in considerazione nei pazienti con malattie neuromuscolari come la distrofia miotonica di tipo 1 che presentano un intervallo PR ≥240 ms o una durata del QRS ≥120 ms.	IIb	С
La stimolazione permanente può essere presa in considerazione a scopo profilattico nei pazienti con sindrome di Kearns-Sayre che non presentano disturbi della conduzione cardiaca.	IIb	С
Sarcoidosi		
L'impianto di un dispositivo con capacità di stimolazione cardiaca deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano BAV transitorio o permanente ⁱ .	lla	С
L'impianto di CRT-D deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi e FEVS <50% che presentano un'indicazione alla stimolazione permanente.	lla	С
Considerazioni specifiche sull'impianto di dispositivi e sulla gestione perioperatoria		
Per ridurre il rischio di infezione del CIED è raccomandata la profilassi antibiotica preoperatoria da somministrare entro 1 h dall'incisione cutanea.	1	Α
Per l'antisepsi cutanea deve essere presa in considerazione la clorexidina in soluzione alcolica invece del iodopovidone alcolico.	lla	В
Per l'accesso venoso deve essere presa in considerazione come prima scelta la vena cefalica o ascellare.	lla	В
Per l'impianto di cateteri nel seno coronarico devono essere presi in considerazione come prima scelta i cateteri quadripolari.	lla	С
Per confermare il corretto posizionamento del catetere nel ventricolo deve essere presa in considerazione l'acquisizione di multiple immagini fluoroscopiche.	lla	С
Prima di richiudere la ferita deve essere preso in considerazione il lavaggio della tasca del dispositivo con sola soluzione fisiologica.	lla	С
Nei pazienti sottoposti a reintervento su CIED può essere preso in considerazione l'uso di un involucro antibatterico a rilascio di antibiotici.	IIb	В
Nei pazienti ad alto rischio di perforazione cardiaca (es. di età avanzata, con pregressa perforazione, basso indice di massa corporea, di sesso femminile) può essere presa in considerazione la stimolazione del setto medio-ventricolare.	IIb	С
Nelle procedure di impianto di pacemaker in pazienti con possibili complicanze correlate alla tasca, come quelli ad alto rischio di erosione per basso indice di massa corporea, affetti da sindrome di Twiddler o per motivi estetici, può essere preso in considerazione l'alloggiamento del dispositivo in una tasca sottomuscolare.	IIb	С
Nei pazienti in terapia anticoagulante non è raccomandata l'embricazione con eparina.	III	Α
L'impianto di pacemaker permanente non è raccomandato nei pazienti con stati febbrili. In tali casi la procedura deve essere differita fino a quando il paziente non sia sfebbrato da almeno 24h.	III	В
Considerazioni gestionali		
Monitoraggio remoto		
La gestione in remoto del dispositivo è raccomandata per ridurre il numero delle visite di controllo in ambulatorio nei pazienti portatori di pacemaker che hanno difficoltà a recarsi alle visite ambulatoriali (es. per ridotta mobilità, altri impegni o preferenze).	1	A
Il monitoraggio remoto è raccomandato qualora sopravvengano "recall" o avvisi di sicurezza per consentire l'identificazione precoce di eventi che richiedono un intervento, specie nei pazienti ad aumentato rischio (es. se pacemaker-dipendenti).	1	С
Il follow-up ambulatoriale di routine per i pacemaker mono- o bicamerali può essere previsto a distanza di 24 mesi nei pazienti con dispositivi gestiti in remoto.	lla	Α
Stimolazione temporanea		
La stimolazione transvenosa temporanea è raccomandata nei casi di bradiaritmia con compromissione emodinamica refrattaria alla terapia cronotropa in infusione endovenosa.	1	С
		(continua)

Raccomandazioni	Classea	Livellob
La stimolazione transcutanea deve essere presa in considerazione nei casi di bradiaritmia con compromissione emodinamica quando non sia fattibile o disponibile la stimolazione transvenosa temporanea.	lla	С
La stimolazione transvenosa temporanea deve essere presa in considerazione quando è indicata la stimolazione immediata e quando si ritiene che l'indicazione alla stimolazione sia reversibile come nel contesto di ischemia miocardica, miocardite, disturbi elettrolitici, esposizione ad agenti tossici o dopo chirurgia cardiaca.	lla	С
La stimolazione transvenosa temporanea deve essere presa in considerazione come ponte all'impianto di pacemaker permanente quando la procedura non sia disponibile o fattibile nell'immediato a causa di concomitante infezione.	lla	С
Per la stimolazione transvenosa temporanea a lungo termine deve essere preso in considerazione l'inserimento per via percutanea di un catetere a fissazione attiva connesso ad un pacemaker esterno.	lla	С
Miscellanea		
Quando la stimolazione non è più indicata, la decisione sulla strategia gestionale deve basarsi sulla valutazione del rischio-beneficio individuale nell'ambito di un processo decisionale condiviso con il paziente.	1	С
La RM può essere presa in considerazione nei pazienti con elettrocateteri transvenosi abbandonati quando non siano disponibili modalità di imaging alternative.	IIb	С
Assistenza incentrata sul paziente		
Nei pazienti candidati ad impianto di pacemaker o dispositivo per CRT, la decisione deve basarsi sulle migliori evidenze disponibili tenendo conto del rischio-beneficio individuale di ciascuna opzione, delle preferenze del paziente e degli obiettivi del trattamento. Durante il consulto si raccomanda di adottare un approccio assistenziale integrato e di applicare i principi dell'assistenza incentrata sul paziente e un processo decisionale condiviso.	I	С

ATP, stimolazione antitachicardica; AV, atrioventricolare; BAV, blocco atrioventricolare; BBB, blocco di branca; BBD, blocco di branca destra; BBS, blocco di branca sinistra; CIED, dispositivo elettronico cardiovascolare impiantabile; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore; CRT-P, terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker; CSM, massaggio del seno carotideo; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HBP, stimolazione del fascio di His; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HV, intervallo fascio di His-ventricolo; ICD, defibrillatore impiantabile; ILR, loop recorder impiantabile; IM, infarto miocardico; OSAS, sindrome delle apnee ostruttive del sonno; PET, studio elettrofisiologico; SND, disfunzione del nodo del seno; TAVI, impianto transcatetere di valvola aortica; TC, tomografia computerizzata; VD, ventricolare destra; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

Il CSM non deve essere eseguito nei pazienti con pregresso attacco ischemico transitorio, ictus o stenosi carotidea nota. Prima del CSM deve essere effettuata l'auscultazione carotidea e, qualora si rilevi un soffio carotideo, deve essere eseguito l'esame ultrasonografico per escludere la presenza di patologia carotidea.

^dEmocromo completo, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale, creatinina sierica ed elettroliti.

elmmediatamente dopo la procedura o entro 24 h.

BAV transitorio di grado avanzato, prolungamento dell'intervallo PR o variazione dell'asse del QRS.

Monitoraggio ECG ambulatoriale continuo (con dispositivo impiantabile o esterno) per 7-30 giorni.

^hUn ritardo di conduzione con intervallo HV ≥70 ms al SEF può essere considerato positivo per stimolazione permanente.

Qualora in presenza di malattia neuromuscolare sia opportuna la stimolazione, le indicazioni alla terapia con ICD devono essere poste attenendosi alle relative linee guida.

2.3.3 Modifiche delle raccomandazioni per la stimolazione cardiaca e la terapia di resincronizzazione cardiaca rispetto alle linee guida del 2013

Tabella 5. Modifiche delle raccomandazioni per la stimolazione cardiaca e la terapia di resincronizzazione cardiaca rispetto alle linee guida del 2013.

Raccomandazioni	2013	2021
	Cla	sse ^a
Stimolazione cardiaca per bradicardia e midi conduzione	alattia del	sistema
La stimolazione cardiaca può essere presa in considerazione nei pazienti con sincope per ridurre il rischio di recidiva quando si documentino pause asintomatiche >6 s dovute ad arresto sinusale.	lla	llb

	itinu	

Raccomandazioni	2013	2021
	Classe	
Terapia di resincronizzazione cardiaca		
L'upgrade a CRT deve essere preso in considerazione nei pazienti con pacemaker convenzionale o ICD che sviluppano successivamente SC sintomatico con FEVS ≤35% nonostante OMT e hanno una percentuale significativa ^b di stimolazione VD.	1	lla
La CRT, piuttosto che la stimolazione VD, è raccomandata, indipendentemente dalla classe NYHA, per ridurre la morbilità nei pazienti con HFrEF (<40%) che hanno un'indicazione a stimolazione ventricolare e BAV di grado avanzato, inclusi quelli con FA.	lla	1

Raccomandazioni	2013	2021
	Classe	
La CRT è raccomandata per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una FEVS ≤35% e una durata del QRS ≥150 ms a morfologia tipo BBS nonostante OMT.	ı	lla
La CRT è raccomandata nei pazienti con HFrEF che presentano FA sintomatica e frequenza cardiaca non controllata e che sono candidati ad ablazione della giunzione AV (indipendentemente dalla durata del QRS).	lla	ı
Indicazioni specifiche alla stimolazione		
La stimolazione può essere presa in considerazione nei pazienti con persistente blocco bifascicolare postoperatorio associato a BAV completo transitorio.	lla	IIb
Considerazioni gestionali		
Nei pazienti con sistemi di pacemaker RM-compatibili ^c , la RM può essere eseguita in sicurezza attenendosi alle istruzioni della casa produttrice.	lla	ı
Nei pazienti con sistemi di pacemaker non RM-compatibili, la RM deve essere presa in considerazione quando non siano disponibili modalità di imaging alternative e quando non siano presenti elettrocateteri epicardici, elettrocateteri danneggiati o abbandonati o elettrocateteri con adattatori/estensori.	llb	lla
ANT THE STATE OF T	1 000	1.1

AV, atrioventricolare; BAV, blocco atrioventricolare; BBS, blocco di branca sinistra; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; ICD, defibrillatore impiantabile; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; RM, risonanza magnetica; RS, ritmo sinusale; SC, scompenso cardiaco; VD, ventricolare destra.

^aClasse della raccomandazione.

^bDati derivati da studi osservazionali indicano una percentuale del 20% di stimolazione VD come limite al di sopra del quale prendere in considerazione l'upgrade nei pazienti che sviluppano SC, ma di fatto non esistono evidenze che definiscano chiaramente il limite al di sotto del quale la stimolazione VD possa essere considerata sicura e al di sopra del quale debba essere considerata nociva.

Combinazione di generatore ed elettrocateteri RM-compatibili forniti dalla stessa casa produttrice.

3. BACKGROUND

3.1 Epidemiologia

Per molti paesi non è nota la prevalenza e l'incidenza di impianto di pacemaker anche se sono state pubblicate diverse stime basate sull'analisi di ampi studi osservazionali e database. Esiste una considerevole variabilità nei tassi di impianto di pacemaker tra i paesi europei, che vanno da <25 impianti per milione di abitanti in Azerbaigian, Bosnia ed Erzegovina e Kirghizistan a >1000 impianti per milione di abitanti in Francia, Italia e Svezia¹. Tali differenze possono essere imputabili sia al sotto- o sovratrattamento con

pacemaker in alcuni paesi, sia a variazioni delle caratteristiche sociodemografiche e delle condizioni patologiche. In conseguenza dell'aumento dell'aspettativa di vita e dell'invecchiamento della popolazione si registra un continuo incremento degli impianti di pacemaker²⁻⁸. Il numero stimato di pazienti in tutto il mondo sottoposti ad impianto di pacemaker è andato aumentando costantemente fino a raggiungere un tasso annuo di impianti di circa 1 milione². I disturbi del sistema di conduzione cardiaco e le anomalie della conduzione intercellulare possono rappresentare manifestazioni di una patologia cardiaca o non cardiaca e sono maggiormente prevalenti nei pazienti di età avanzata. Pertanto, la maggior parte delle bradicardie che richiedono la stimolazione cardiaca si osservano nella popolazione anziana, con oltre l'80% dei pacemaker impiantati in pazienti di età >65 anni.

3.2 Storia naturale

Le indicazioni più frequenti all'elettrostimolazione cardiaca permanente sono rappresentate dal blocco atrioventricolare (BAV) di alto grado e dalla disfunzione del nodo del seno (SND). La sopravvivenza dei pazienti con BAV di alto grado trattati in modo conservativo (cioè senza stimolazione) è decisamente inferiore rispetto ai pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker⁹⁻¹². Al contrario, la SND segue un decorso imprevedibile e non esistono evidenze che documentino un miglioramento della prognosi mediante terapia con pacemaker¹³⁻¹⁵.

Tuttavia, la terapia con pacemaker non ha come unico obiettivo quello di prolungare l'aspettativa di vita, ma la qualità di vita è un parametro essenziale per misurare le condizioni cliniche di un paziente e l'outcome della terapia con pacemaker, fornendo un quadro olistico dell'efficacia del trattamento clinico¹⁶. Gli studi sono unanimi nel documentare un miglioramento della qualità di vita nei pazienti sottoposti a terapia di stimolazione¹⁷⁻²².

3.3 Fisiopatologia e classificazione delle bradiaritmie con indicazione a stimolazione cardiaca permanente

Le definizioni dei vari disturbi di conduzione sono riportate nella Tabella 1 dell'Addenda online.

La bradicardia sinusale può essere considerata fisiologica quando si verifica in risposta a determinate situazioni, come negli atleti ben allenati, nei soggetti giovani o durante il sonno, mentre le bradiaritmie patologiche dipendono dalla causa sottostante e possono essere classificate in senso lato in intrinseche ed estrinseche. L'età avanzata e i processi degenerativi correlati all'età costituiscono importanti cause intrinseche che ritardano l'inizio e la propagazione dell'impulso elettrico al sistema di conduzione. Anche diverse mutazioni genetiche sono state implicate nei disturbi di conduzione (vedi sezione 4.3.5), così come la cardiomiopatia atriale²³ che può provocare l'insorgenza di tachiaritmie sopraventricolari, SND e malattia del nodo atrioventricolare (NAV)²⁴.

È essenziale differenziare le cause reversibili da quelle non reversibili di bradicardia. Le potenziali cause reversibili comprendono gli effetti avversi dei farmaci, l'infarto miocardico (IM), l'esposizione ad agenti tossici, le infezioni, la chirurgia e i disturbi elettrolitici. In uno studio su 277 pazienti con bradicardia indirizzati al Pronto Soccorso, la causa sotto-

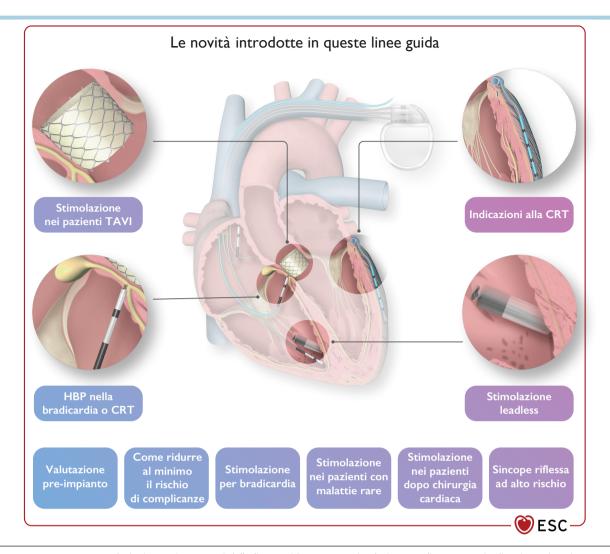


Figura 1. Nuove raccomandazioni e aggiornamenti delle linee guida 2021 su stimolazione cardiaca e terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) nelle principali popolazioni di pazienti.
HBP, stimolazione del fascio di His; TAVI, impianto transcatetere di valvola aortica.

stante era rappresentata da disordini elettrolitici nel 4% dei casi, da intossicazione nel 6%, da IM acuto nel 14% e da effetti avversi dei farmaci nel 21%²⁵.

Nel caso di cause patologiche non reversibili di rallentamento della frequenza cardiaca, la presenza e la gravità dei sintomi rivestono un ruolo essenziale nel valutare l'opportunità di una terapia antibradicardia con impianto di pacemaker permanente, che può rivelarsi particolarmente problematico nei pazienti con sintomatologia dovuta a meccanismi concomitanti. In linea generale, i soggetti candidati alla stimolazione cardiaca possono essere classificati grosso modo in due gruppi: pazienti con bradicardia persistente e pazienti con bradicardia intermittente (con o senza documentazione all'elettrocardiogramma [ECG]). Come illustrato nella Figura 2, generalmente la bradicardia persistente è indicativa di una malattia intrinseca del nodo del seno o del sistema di conduzione atrioventricolare (AV), mentre la bradicardia intermittente può essere la conseguenza di un'ampia varietà di processi patologici intrinseci o estrinseci²⁶⁻³¹.

3.4 Descrizione generale delle tipologie e delle modalità di stimolazione

3.4.1 Stimolazione endocardica

I pacemaker con elettrocateteri endocardici consistono in un generatore di impulsi solitamente posizionato nella zona pettorale e in uno o più elettrocateteri transvenosi impiantati nella parete miocardica, che hanno la capacità di rilevare l'attività cardiaca e di erogare una stimolazione cardiaca terapeutica. Dall'introduzione dei pacemaker endocardici transvenosi negli anni '60 sono stati compiuti notevoli progressi tecnologici che ne hanno migliorato l'efficacia e la sicurezza. In linea generale, l'impianto di pacemaker è ritenuto una procedura a basso rischio, seppur non sia esente da complicanze correlate al dispositivo e alla procedura e da malfunzionamenti. Per i dettagli sull'impianto di pacemaker si rimanda al recente documento di consenso della European Heart Rhythm Association (EHRA)³⁴.

3.4.2 Stimolazione epicardica

Alcuni scenari clinici comportano necessariamente l'impianto di un pacemaker epicardico, come nel caso di pazienti

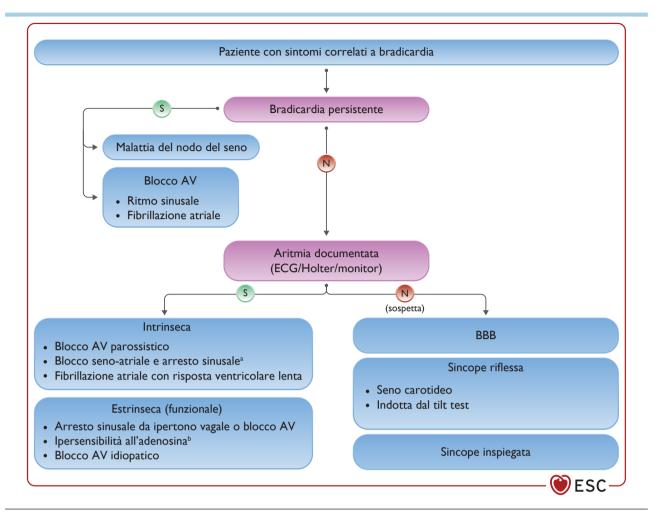


Figura 2. Classificazione delle bradiaritmie sospette o documentate. AV, atrioventricolare; BBB, blocco di branca; ECG, elettrocardiogramma. ^aCompresa la sindrome bradicardia-tachicardia. ^bDeharo et al.³²
Adattata da Brignole et al.³³

con anomalie congenite che impediscono l'accesso al sistema venoso, o in presenza di uno shunt che mette in comunicazione i distretti destro e sinistro del cuore, oppure nel caso di infezioni ricorrenti del dispositivo, di ostruzione dell'accesso venoso e – più frequentemente oggi – in concomitanza di interventi chirurgici a cuore aperto. Gli elettrocateteri epicardici sono attualmente impiantati utilizzando diverse tecniche toracotomiche o toracoscopiche (mini-invasive) e robotiche³⁵.

3.4.3 Terapia di resincronizzazione cardiaca (endocardica e/o epicardica)

La dissincronia cardiaca è un'anomalia dei tempi di attivazione elettrica e meccanica dei ventricoli, che può comportare una ridotta efficienza cardiaca. La CRT è concepita per erogare una stimolazione biventricolare in grado di correggere la dissincronia elettromeccanica così da aumentare la portata cardiaca³⁶. Numerosi trial clinici hanno dimostrato che la CRT conferisce un beneficio significativo in termini di morbilità e mortalità in particolari categorie di pazienti con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS)³⁷⁻⁴⁰.

3.4.4 Metodi alternativi (stimolazione del sistema di conduzione, pacemaker leadless)

3.4.4.1 STIMOLAZIONE DEL SISTEMA DI CONDUZIONE

Rispetto alla stimolazione ventricolare destra (VD), la stimolazione del fascio di His (HBP) fornisce un'attivazione elettrica simultanea più fisiologica dei ventricoli attraverso il sistema His-Purkinje. L'HBP consente di ripristinare la conduzione in un sottogruppo di pazienti con BAV di alto grado e riduce la durata del QRS in alcuni pazienti con blocco di branca sinistra (BBS) o blocco di branca destra (BBD)⁴¹⁻⁴⁴. Sono in corso ulteriori studi necessari per valutare se l'HBP abbia dei benefici clinici aggiuntivi rispetto alla CRT o alla stimolazione VD. Inoltre, la stimolazione della regione della branca sinistra è anche in fase di studio come modalità di stimolazione nei pazienti in cui il difetto dell'attività elettrica interessa le parti più distali del sistema di conduzione che non possono essere trattate con HBP (vedi sezione 7.3).

3.4.4.2 PACEMAKER SENZA FILI (LEADLESS)

Sono stati introdotti pacemaker leadless miniaturizzati e intracardiaci che vengono inseriti per via percutanea attraverso la

vena femorale e impiantati direttamente nella cavità VD utilizzando sistemi di rilascio transcatetere personalizzati. I pacemaker leadless di prima generazione si sono dimostrati in grado di fornire un'efficace stimolazione monocamerale⁴⁵⁻⁵⁰. Questa tecnologia, seppur promettente, è gravata dalle potenziali difficoltà di recupero del dispositivo dopo esaurimento della batteria. Ad oggi, non ci sono dati derivati da studi randomizzati controllati che abbiano confrontato l'outcome clinico con pacemaker leadless vs stimolazione transvenosa monocamerale.

3.4.5 Modalità di stimolazione

I progressi tecnologici nella terapia con pacemaker hanno portato allo sviluppo di svariate modalità di stimolazione. I pacemaker rilevano l'attività elettrica intrinseca del cuore e ripristinano la freguenza e la seguenza AV dell'attivazione cardiaca. Per il trattamento delle anomalie dell'automatismo cardiaco e del sistema di conduzione può essere utilizzato un singolo elettrocatetere con funzione di rilevazione (sensing)/stimolazione (pacing) atriale, un singolo elettrocatetere con funzione di sensing/pacing ventricolare, singolo elettrocatetere con funzione di pacing VD e di sensing atriale e ventricolare, e sistemi a due elettrocateteri con funzione di sensing e pacing dell'atrio destro (AD) e del ventricolo destro. Per le usuali modalità di stimolazione si rimanda alla Tabella 2 dell'Addenda online. La scelta della modalità di stimolazione ottimale in presenza di disturbi del sistema di conduzione è determinata dalla morbilità sottostante, dall'impatto della terapia di stimolazione sulla morbilità e dai potenziali effetti nocivi della modalità di stimolazione selezionata. La scelta della modalità di stimolazione in situazioni specifiche è discussa nella sezione 5.

3.4.6 Stimolazione con funzione "rate-responsive"

Il nodo del seno modula la frequenza cardiaca durante diversi tipi e carichi di esercizio (es. sforzo fisico, stress emotivo, cambi di postura e stati febbrili) in maniera proporzionale alla richiesta metabolica. I pacemaker con funzione "rate-responsive" cercano di produrre un'appropriata frequenza cardiaca

compensatoria durante l'attività fisica o emotiva, rilevando il movimento o l'accelerazione del corpo, la ventilazione minuto, l'impedenza intracardiaca o altri parametri di stress fisico e mentale, e sono indicati nei casi di incompetenza cronotropa⁵¹⁻⁵⁷. In pazienti selezionati può essere utilizzata la stimolazione "rate-responsive" con doppio sensore (es. accelerometro e ventilazione minuto)⁵⁸. Una panoramica riassuntiva dei sensori di stimolazione "rate-responsive" più comunemente usati è riportata nella Tabella 3 dell'Addenda online.

3.5 Differenze di genere

Le indicazioni alla stimolazione e l'incidenza di complicanze sono differenti tra pazienti di sesso maschile e femminile. Nei pazienti di sesso maschile, l'impianto di pacemaker in prevenzione primaria è indicato soprattutto per BAV e meno frequentemente per SND e fibrillazione atriale (FA) associata a bradicardia^{59,60}. Nei pazienti di sesso femminile, l'incidenza di eventi avversi correlati alla procedura, corretta per età e tipo di dispositivo, è significativamente più elevata ed è prevalentemente dovuta a pneumotorace, versamento pericardico ed ematomi della tasca⁵⁹⁻⁶¹. Ciò può essere verosimilmente imputabile alle minori dimensioni corporee delle donne e a differenze anatomiche, come diametri inferiori delle vene e del ventricolo destro.

4. VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON BRADICARDIA O MALATTIA DEL SISTEMA DI CONDUZIONE SOSPETTA O DOCUMENTATA

4.1 Anamnesi ed esame obiettivo

Un'accurata anamnesi e un esame obiettivo sono essenziali per la valutazione dei pazienti con bradicardia sospetta o documentata (Figura 3). In queste linee guida viene sottolineata l'importanza dell'anamnesi e dell'esame obiettivo nella valutazione iniziale, in particolare per identificare i pazienti con cardiopatia strutturale^{62,63}.

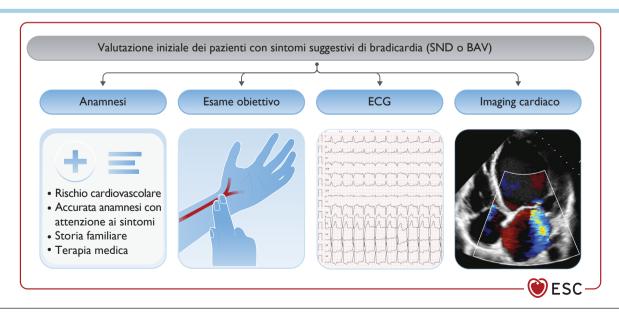


Figura 3. Valutazione iniziale dei pazienti con sintomi suggestivi di bradicardia. BAV, blocco atrioventricolare; ECG, elettrocardiogramma; SND, disfunzione del nodo del seno.

Tabella 6. Farmaci che possono indurre bradicardia o disturbi della conduzione.

	Bradicardia sinusale	BAV
Beta-bloccanti	+	+
Antipertensivi		
Calcioantagonisti non diidropiridinici	+	+
Metildopa	+	-
Clonidina	+	-
Antiaritmici		
Amiodarone	+	+
Dronedarone	+	+
Sotalolo	+	+
Flecainide	+	+
Propafenone	+	+
Procainamide	-	+
Disopiramide	+	+
Adenosina	+	+
Digossina	+	+
Ivabradina	+	-
Farmaci neuro- o psicoattivi		
Donepezil	+	+
Litio	+	+
Analgesici oppioidi	+	-
Fenotiazina	+	+
Fenitoina	+	+
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	-	+
Antidepressivi triciclici	-	+
Carbamazepina	+	+
Altri farmaci		
Miorilassanti	+	-
Cannabis	+	-
Propofol	+	-
Ticagrelor	+	+
Corticosteroidi ad alte dosi	+	-
Clorochina	-	+
Antagonisti dei recettori H ₂	+	+
Inibitori della pompa protonica	+	-
Chemioterapici		
Triossido di arsenico	+	+
Bortezomib	+	+
Capecitabina	+	-
Cisplatino	+	-
Ciclofosfamide	+	+
Doxorubicina	+	-

(continua)

Tabella 6. (seque)

	Bradicardia sinusale	BAV
Epirubicina	+	-
5-Fluorouracile	+	+
Ifosfamide	+	-
Interleuchina-2	+	-
Metotrexato	+	-
Mitoxantrone	+	+
Paclitaxel	+	-
Rituximab	+	+
Talidomide	+	+
Antracicline	-	+
Taxani	-	+

BAV, blocco atrioventricolare.

Un'anamnesi completa deve comprendere l'anamnesi familiare, una valutazione approfondita del rischio cardiovascolare e di eventuali diagnosi pregresse o recenti che possono indurre bradicardia. L'anamnesi deve concentrarsi sulla frequenza, la severità e la durata dei sintomi potenzialmente suggestivi di bradicardia o malattia del sistema di conduzione, nonché sulla relazione tra i sintomi e l'attività fisica, lo stress emozionale, i cambi di postura, la terapia medica (Tabella 6) e i tipici fattori scatenanti (es. minzione, defecazione, tosse, stazione eretta prolungata e rasatura della barba), unitamente alla frequenza cardiaca rilevata al polso durante un episodio.

L'anamnesi familiare può essere particolarmente importante nei giovani pazienti con una malattia evolutiva del sistema di conduzione cardiaco sia isolata che associata a cardiomiopatie e/o miopatie^{64,65}.

L'esame obiettivo deve concentrarsi sulle manifestazioni di bradicardia e sui segni della sottostante cardiopatia struttura-le o dei disturbi del sistema di conduzione (Tabella 7). Il rallentamento delle pulsazioni rilevate perifericamente nei pazienti sintomatici deve essere confermato all'auscultazione cardiaca o all'ECG per accertarsi dell'assenza di altre alterazioni del ritmo che possono simulare una bradicardia (es. contrazioni ventricolari premature).

I disturbi della regolazione autonomica sono importanti nella diagnosi differenziale della sincope o della presincope e, pertanto, le alterazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa in ortostatismo possono essere d'aiuto nella valutazione dei pazienti.

Il massaggio del seno carotideo (CSM) può rivelarsi utile nei pazienti di età ≥40 anni che presentano sintomi suggestivi di sindrome del seno carotideo (CSS), come episodi di sincope o presincope che si manifestano quando si indossa una camicia con un colletto stretto, nell'atto di radersi la barba o nel girare la testa^{66,67}. La metodologia e la risposta al CSM sono descritti nella sezione 4.1 dell'Addenda online. La diagnosi di CSS richiede la riproduzione dei sintomi spontanei durante CSM e la presenza di caratteristiche cliniche di sincope spontanea compatibile con un meccanismo riflesso⁶⁸⁻⁷⁰.

Tabella 7. Cause intrinseche ed estrinseche di bradicardia.

	Bradicardia sinusale e SND	Disturbi della conduzione AV
Cause intrinseche		
ldiopatica (età, processi degenerativi)	+	+
Infarto/ischemia	+	+
Cardiomiopatie	+	+
Disordini genetici	+	+
Patologie infiltrative		
Sarcoidosi	+	+
Amiloidosi	+	+
Emocromatosi	+	+
Collagenopatie		
Artrite reumatoide	+	+
Sclerodermia	+	+
Lupus eritematoso sistemico	+	+
Malattie da accumulo	+	+
Malattie neuromuscolari	+	+
Malattie infettive		
Endocardite (ascesso perivalvolare)	-	+
Malattia di Chagas	+	+
Miocardite	-	+
Malattia di Lyme	-	+
Difterite	-	+
Toxoplasmosi	-	+
Cardiopatie congenite	+	+
Cardiochirurgia		
Bypass aortocoronarico	+	+
Chirurgia valvolare (inclusa la sostituzione transcatetere di valvola aortica)	+	+
Intervento di Maze	+	-
Trapianto cardiaco	+	+
Radioterapia	+	+
BAV indotto o iatrogeno	-	+
Ablazione di tachicardia sinusale	+	-
Cause estrinseche		
Attività fisica (sport)	+	+
Riflesso vagale	+	+
Effetti dei farmaci	+	+
BAV parossistico idiopatico	-	+
Squilibri elettrolitici		
Ipokaliemia	+	+
Iperkaliemia	+	+
		(continua

Tabella 7. (segue)

	Bradicardia sinusale e SND	Disturbi della conduzione AV
Ipercalcemia	+	+
Ipermagnesiemia	+	+
Disturbi metabolici		
Ipotiroidismo	+	+
Anoressia	+	+
Ipossia	+	+
Acidosi	+	+
Ipotermia	+	+
Disturbi neurologici		
Aumento della pressione intracranica	+	+
Tumori del sistema nervoso centrale	+	+
Epilessia del lobo temporale	+	+
Apnee ostruttive del sonno	+	+

AV, atrioventricolare; BAV, blocco atrioventricolare; SND, disfunzione del nodo del seno.

Adattata da Mangrum et al.71 e Da Costa et al.72a

4.2 Elettrocardiogramma

L'ECG a riposo, unitamente all'anamnesi e all'esame obiettivo, rappresenta una componente fondamentale della valutazione iniziale dei pazienti con bradicardia sospetta o documentata. L'ECG a 12 derivazioni o un tracciato del ritmo in corso di episodio sintomatico consentono di giungere alla diagnosi definitiva.

Nei soggetti con esame obiettivo indicativo di bradicardia è utile un ECG a 12 derivazioni allo scopo di confermare il ritmo, la frequenza, la natura e l'estensione del disturbo di conduzione (Tabella 1 dell'Addenda online). Inoltre, l'ECG può fornire informazioni sulla patologia strutturale o sistemica [es. ipertrofia ventricolare sinistra (VS), onde Q, intervallo QT prolungato, bassi voltaggi] che sono predittive di outcome avverso nei pazienti sintomatici⁶².

4.3 Valutazione non invasiva

Raccomandazione per la valutazione non invasiva

Raccomandazione	Classea	Livellob
Dopo aver escluso la presenza di stenosi carotidea ^c , l'esecuzione del CSM è raccomandata nei pazienti con sincope ad eziologia sconosciuta compatibile con un meccanismo riflesso o con sintomi correlati alla manipolazione/pressione della regione del seno carotideo ⁶⁸⁻⁷⁰ .	ı	В

CSM, massaggio del seno carotideo.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Il CSM non deve essere eseguito nei pazienti con pregresso attacco ischemico transitorio, ictus o stenosi carotidea nota. Prima del CSM deve essere effettuata l'auscultazione carotidea e, qualora si rilevi un soffio carotideo, deve essere eseguito l'esame ultrasonografico per escludere la presenza di patologia carotidea.

4.3.1 Monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale

La natura intermittente che caratterizza la maggior parte degli episodi di bradicardia sintomatica dovuti a malattia del sistema di conduzione spesso richiede un monitoraggio ECG ambulatoriale prolungato allo scopo di correlare i disturbi del ritmo ai sintomi. Tale monitoraggio consente di identificare l'interruzione della conduzione AV, sia essa dovuta ad una patologia primaria del sistema di conduzione, ad un meccanismo vagale o neurocardiogeno o a blocco AV riflesso^{72,72a}.

Il monitoraggio ECG ambulatoriale permette di identificare eventuali difetti dell'automatismo a livello del nodo del seno, come pause sinusali, bradicardia sinusale, sindrome bradicardia-tachicardia, asistolie post-cardioversione di FA/flutter atriale e incompetenza cronotropa.

I diversi tipi di monitoraggio ECG ambulatoriale sono stati recentemente analizzati in un esaustivo documento di consenso (Tabella 4 dell'Addenda online)⁷³. La scelta del tipo di monitoraggio ECG ambulatoriale dipende dalla frequenza e dalla natura dei sintomi (Tabella 8).

Tabella 8. Scelta del monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale sulla base della frequenza dei sintomi.

Frequenza dei sintomi	
Giornaliera	ECG Holter delle 24h o monitoraggio telemetrico intraospedaliero
Ogni 48-72 h	ECG Holter delle 24-48-72 h
Settimanale	ECG Holter di 7 giorni/loop recorder esterno/patch recorder esterno
Mensile	Loop recorder esterno/patch recorder esterno/registratore ECG portatile
<1 episodio al mese	ILR

ECG, elettrocardiogramma; ILR, loop recorder impiantabile. Adattata da Brignole et al.³³

Raccomandazione per il monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale

Raccomandazione	Classea	Livellob
Il monitoraggio ECG ambulatoriale è raccomandato per la valutazione dei pazienti con sospetta bradicardia al fine di correlare i disturbi del ritmo ai sintomi ⁷³ .	1	С

ECG, elettrocardiogramma. ^aClasse della raccomandazione.

4.3.2 Test da sforzo

Il test da sforzo può rivelarsi utile in pazienti selezionati con sospetta bradicardia durante o subito dopo l'esercizio. I sintomi che insorgono sotto sforzo sono verosimilmente imputabili a cause cardiache, mentre quelli che insorgono post-esercizio sono generalmente causati da un meccanismo riflesso.

Il test da sforzo può essere utilizzato per porre diagnosi di incompetenza cronotropa sintomatica, intesa come l'incapacità di raggiungere durante esercizio una frequenza cardiaca commisurata all'aumento delle richieste metaboliche^{74,75}.

La definizione più comunemente utilizzata di incompetenza cronotropa è l'incapacità di raggiungere l'80% della frequenza cardiaca di riserva, rappresentata dalla differenza tra la frequenza teorica massima in funzione dell'età (220 – età) e la frequenza cardiaca a riposo. Tuttavia, alcuni trattamenti farmacologici e alcune comorbilità possono provocare intolleranza all'esercizio, rendendo più difficile la rilevazione di incompetenza cronotropa al test da sforzo.

Nei pazienti con sintomi indotti dallo sforzo, lo sviluppo o la progressione del BAV può occasionalmente rappresentare la causa sottostante. È stato dimostrato che il BAV di secondo grado o completo tachicardia-correlato indotto dallo sforzo è localizzato distalmente al NAV e costituisce un fattore predittivo di progressione verso il BAV permanente⁷⁶⁻⁷⁸. Questi pazienti presentano generalmente difetti della conduzione intraventricolare all'ECG a riposo, sebbene siano stati descritti anche casi con ECG a riposo nella norma^{77,79}. Il test da sforzo può elicitare un BAV infranodale avanzato in presenza di una malattia del sistema di conduzione a localizzazione incerta.

In rari casi, i disturbi di conduzione indotti dall'esercizio possono essere causati da ischemia miocardica o vasospasmo coronarico e il test da sforzo può riprodurre i sintomi^{80,81}.

Non ci sono dati a sostegno dell'indicazione al test da sforzo nei pazienti che non presentano sintomi correlati all'esercizio. Il test da sforzo può essere utile in pazienti selezionati per distinguere i difetti di conduzione localizzati a livello del NAV da quelli localizzati nel sistema His-Purkinje al di sotto del NAV nel contesto di disturbi del sistema di conduzione a livello non noto.

Raccomandazioni per il test da sforzo

Raccomandazioni	Classea	Livellob
Il test da sforzo è raccomandato nei pazienti che manifestano sintomi suggestivi di bradicardia durante o subito dopo l'esercizio ^{62,74-80} .	1	С
Il test da sforzo deve essere preso in considerazione nei pazienti con sospetta incompetenza cronotropa al fine di confermare la diagnosi ^{74,75} .	lla	В
Il test da sforzo può essere preso in considerazione nei pazienti con disturbi della conduzione intraventricolare o BAV a un livello non noto al fine di evidenziare la presenza di blocco infranodale ^{76,77,79} .	llb	С

BAV, blocco atrioventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

4.3.3 Imaging

Nei pazienti sintomatici con bradicardia sospetta o documentata è raccomandato l'impiego delle metodiche di imaging cardiaco al fine di individuare la presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione VS e diagnosticare le possibili cause reversibili dei disturbi di conduzione (Tabella 7).

L'ecocardiografia è la tecnica di imaging maggiormente disponibile per la valutazione dei fattori sopramenzionati e può anche essere utilizzata nel contesto di instabilità emodinamica. In caso di sospetta malattia coronarica

bLivello di evidenza.

bLivello di evidenza.

è raccomandata la tomografia computerizzata (TC) coronarica, l'angiografia o l'imaging da sforzo⁸². La risonanza magnetica cardiovascolare (RMC) e le tecniche di imaging nucleare forniscono informazioni sulla caratterizzazione tissutale (infiammazione, fibrosi/tessuto cicatriziale) e devono essere prese in considerazione prima dell'impianto di pacemaker quando si sospettino particolari eziologie associate alle anomalie del sistema di conduzione (soprattutto nei pazienti giovani). Le tecniche di RMC con captazione tardiva di gadolinio (LGE) e sequenze T2-pesate consentono di diagnosticare cause specifiche di disturbi della conduzione (es. sarcoidosi e miocardite). La LGE alla RMC può essere utile nel processo decisionale dei soggetti con episodi aritmici; la presenza di ampie aree di LGE (tessuto cicatriziale/ fibrosi) è stata correlata ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari indipendentemente dalla FEVS e può essere indicativa della necessità di impianto di defibrillatore (ICD)83-85. Le sequenze T2-pesate alla RMC permettono di identificare l'infiammazione del tessuto miocardico (edema e iperemia) quale potenziale causa di anomalie transitorie di conduzione che potrebbero non necessitare dell'impianto di pacemaker permanente⁸⁶. Allo stesso modo, la tomografia ad emissione di positroni (PET) combinata con la RMC o la TC è di ausilio nella diagnosi degli stati infiammatori che caratterizzano le cardiomiopatie infiltrative (sarcoidosi)87,88.

Raccomandazioni per i test di imaging pre-impianto

Raccomandazioni	Classea	Livellob
L'imaging cardiaco è raccomandato nei pazienti con bradicardia sintomatica, sospetta o documentata, al fine di rilevare l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei disturbi di conduzione.	1	C
L'imaging multimodale (RMC, TC, PET) deve essere preso in considerazione per la caratterizzazione tissutale del miocardico nella diagnosi di specifiche patologie associate a disturbi della conduzione che richiedono l'impianto di pacemaker, in particolar modo nei pazienti di età <60 anni ^{83-86,88} .	lla	С

PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiovascolare; TC, tomografia computerizzata; VS, ventricolare sinistra.

4.3.4 Test di laboratorio

Le indagini di laboratorio comprensive di emocromo completo, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale, test di funzionalità renale e determinazione degli elettroliti, sono necessarie ai fini della pianificazione della procedura di impianto di pacemaker.

La bradicardia e il BAV possono essere secondari ad altre condizioni (Tabella 7) e, in caso di diagnosi sospetta, i dati laboratoristici si rivelano utili nell'identificare e trattare tali condizioni (es. test di funzionalità tiroidea, dosaggio degli anticorpi anti-Borrelia per la diagnosi di miocardite in un giovane soggetto con BAV, riscontro di endocardite, iperkaliemia, intossicazione da digitale e ipercalcemia)⁸⁹⁻⁹⁴.

Raccomandazione per i test di laboratorio

Raccomandazione	Classea	Livello ^b
Oltre ai test laboratoristici pre-impianto ^c , nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni ⁹⁰⁻⁹⁴ .	ı	С

^aClasse della raccomandazione.

4.3.5 Test genetici

La maggior parte dei disturbi di conduzione sono dovuti all'invecchiamento o ad anomalie strutturali del sistema di conduzione cardiaca causate da una cardiopatia strutturale sottostante. Sono stati identificati diversi geni responsabili delle malattie cardiache ereditarie associate a disturbi della conduzione cardiaca^{65,95,96}.

Le mutazioni genetiche sono state correlate ad una serie di anomalie che possono manifestarsi sia come disturbi isolati della conduzione cardiaca sia in associazione a cardiomiopatie, anomalie cardiache congenite o disturbi extracardiaci. La maggior parte dei disturbi della conduzione cardiaca dovuti a mutazioni genetiche presentano una modalità di trasmissione autosomica dominante^{65,95} (Tabella 5 dell'Addenda online).

Una malattia progressiva della conduzione cardiaca (PCCD) può essere diagnosticata in presenza di anomalie progressive della conduzione inspiegate in giovani individui (<50 anni) con cuore strutturalmente sano in assenza di miopatia, soprattutto se sussiste storia familiare di PCCD⁹⁷. I geni più comunemente associati alla PCCD sono SCN5A e TRPM4 per le forme isolate e LMNA per la PCCD associata a SC.

La diagnosi di PCCD in un paziente indice si basa sui dati clinici comprensivi di anamnesi, storia familiare ed ECG a 12 derivazioni. È assolutamente necessario verificare all'imaging cardiaco l'eventuale presenza di cardiopatia congenita (CC) e/o cardiomiopatia.

La precoce insorgenza di disturbi della conduzione associati o meno a concomitante cardiopatia strutturale deve indurre a considerare l'opportunità di eseguire un test genetico, specie nei pazienti con storia familiare positiva per turbe della conduzione, impianto di pacemaker o morte improvvisa⁹⁷.

Un gruppo di consenso si è espresso a favore dell'esecuzione del test genetico per identificare specifiche mutazioni nei familiari e nei parenti opportunamente selezionati dopo che sia stata rilevata una mutazione causale della PCCD in un caso indice. Tale test può essere differito nei bambini asintomatici in ragione della natura età-dipendente delle malattie della conduzione cardiaca e della penetranza incompleta⁶⁵. Ciononostante, ogni caso deve essere valutato individualmente in base al rischio della mutazione rilevata.

I familiari asintomatici che risultano positivi alla mutazione associata alla PCCD devono essere sottoposti a periodici controlli allo scopo di monitorare lo sviluppo di sintomi correlati alla malattia di conduzione cardiaca, il deterioramento della conduzione cardiaca e l'insorgenza di SC.

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

bLivello di evidenza.

Emocromo completo, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale, creatinina sierica ed elettroliti.

Raccomandazioni per il test genetico

Raccomandazioni	Classea	Livellob
Il test genetico deve essere preso in considerazione nei pazienti con insorgenza precoce (<50 anni) di malattia progressiva della conduzione cardiaca ^{c65,97} .	lla	С
Il test genetico deve essere preso in considerazione nei familiari dei pazienti nei quali sia stata identificata una variante genetica patogena responsabile del fenotipo clinico della malattia del sistema di conduzione cardiaco ⁶⁵ .	lla	С

^aClasse della raccomandazione.

4.3.6 Polisonnografia

Le bradiaritmie notturne sono piuttosto comuni nella popolazione generale e nella maggior parte dei casi si tratta di eventi fisiologici e asintomatici mediati dal sistema vagale che non necessitano di alcun intervento⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Nei pazienti con sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) si riscontra una maggiore prevalenza di bradicardia (sia correlata al nodo del seno che al sistema di conduzione) durante gli episodi di apnea che si verificano nel sonno 101,102. L'ipossiemia indotta dall'OSAS è un meccanismo determinante che comporta un aumento del tono vagale e disturbi bradiaritmici 101,102. Un altro raro meccanismo di bradicardia notturna non correlata all'apnea (che si estrinseca generalmente sotto forma di arresto sinusale prolungato) è legato ai movimenti oculari rapidi durante il sonno. Tale meccanismo può essere diagnosticato anche mediante polisonnografia 103. La maggior parte dei casi descritti in letteratura sono stati trattati con impianto di pacemaker, ma le evidenze disponibili sono tuttora limitate e non vi è consenso generale sulla modalità di trattamento di questi pazienti 103.

Il trattamento con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) è efficace nell'alleviare i sintomi dell'apnea ostruttiva del sonno e determina un miglioramento dell'outcome cardiovascolare. Un trattamento adeguato si traduce in una riduzione degli episodi di bradicardia del 72-89%¹⁰⁴ ed i pazienti raramente sviluppano bradicardia sintomatica al follow-up a lungo termine¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Pertanto, i pazienti con bradiaritmie notturne asintomatiche o con disturbi della conduzione cardiaca devono essere sottoposti a valutazione per OSAS e, qualora la diagnosi venga confermata, il trattamento delle apnee notturne con CPAP unitamente ad un calo ponderale possono risultare efficaci nel migliorare le bradiaritmie che si

Raccomandazione per la valutazione del sonno

Raccomandazione	Classea	Livellob
Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno ¹⁰¹⁻¹⁰⁶ .	1	C

BAV, blocco atrioventricolare; OSAS, sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

verificano durante il sonno, evitando così il riscorso alla stimolazione permanente. Nei pazienti con OSAS nota o sospetta e bradiaritmie sintomatiche non associate al sonno è necessaria una valutazione più articolata dei rischi correlati alla bradiaritmia in rapporto al beneficio della cardiostimolazione.

4.3.7 Tilt test

Il tilt test deve essere preso in considerazione per confermare la diagnosi di sincope riflessa in quei pazienti con sospetto diagnostico alla valutazione iniziale^{62,107}. Il fine ultimo del tilt test consiste nel riprodurre i sintomi insieme al caratteristico pattern circolatorio della sincope riflessa. La metodologia e la classificazione delle risposte sono descritte nella sezione 4.2 dell'Addenda online e nella Figura 1 dell'Addenda online).

Una risposta cardioinibitoria positiva al tilt test è altamente predittiva di sincope spontanea asistolica e tale riscontro gioca un ruolo rilevante nella terapia quando viene presa in considerazione la stimolazione cardiaca (vedi sezione 5.4). Viceversa, una risposta vasodepressiva, mista o addirittura negativa non esclude la presenza di asistolia in corso di sincope spontanea⁶².

Raccomandazione per il tilt test

Raccomandazione	Classea	Livellob
Il tilt test deve essere preso in considerazione nei pazienti con episodi ricorrenti di sospetta sincope riflessa ⁶² .	lla	В

^aClasse della raccomandazione.

4.4 Monitor cardiaci impiantabili

Nei pazienti con rari episodi rari di bradicardia (<1 al mese) nei quali è opportuno un monitoraggio ECG più a lungo termine, il loop recorder impiantabile (ILR) rappresenta uno strumento diagnostico ideale data la sua capacità di monitoraggio prolungato (fino a 3 anni) senza implicare la partecipazione attiva del paziente (Tabella 8).

Nei pazienti con sincope la cui eziologia resta indeterminata dopo la valutazione iniziale e che manifestano episodi sincopali isolati (<1 al mese), alcuni studi hanno dimostrato una maggiore efficacia dell'impianto iniziale di ILR rispetto ad una strategia convenzionale. Molte condizioni diagnosticate alle rilevazioni dell'ILR sono mediate dalla bradicardia¹⁰⁸⁻¹¹². Per maggiori dettagli sul ruolo diagnostico dell'ILR e del monitoraggio ECG ambulatoriale e sulle indicazioni al loro utilizzo, si rimanda alle linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento della sincope⁶².

Raccomandazione per i loop recorder impiantabili

Raccomandazione	Classe	Livellob
Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con episodi rari (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale ¹⁰⁸⁻¹¹² .	1	Α

ILR, loop recorder impiantabile.

^bLivello di evidenza.

^cMalattia progressiva della conduzione cardiaca: prolungamento della durata dell'onda P e dell'intervallo PR e allargamento del QRS con deviazione assiale⁹⁶.

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

bLivello di evidenza.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

4.5 Studio elettrofisiologico

Lo sviluppo di tecnologie per il monitoraggio ECG ambulatoriale non invasivo ha ridotto la necessità di dover ricorrere allo studio elettrofisiologico (SEF) come test diagnostico. In linea generale, il SEF è da considerarsi uno strumento aggiuntivo nella valutazione dei pazienti con sincope in cui si sospetti una bradicardia che tuttavia non è stata confermata alla valutazione non invasiva (Figura 4). L'obiettivo del SEF nel contesto della valutazione della bradicardia è quello di identificare eventuali anomalie della funzione del nodo del seno o la posizione anatomica del disturbo della conduzione cardiaca (nel NAV o nel sistema His-Purkinje distalmente al NAV).

Nei pazienti con sincope e bradicardia sinusale, la probabilità pre-test di una bradicardia correlata alla sincope è più

elevata in presenza di bradicardia sinusale (<50 b/min) o di blocco senoatriale. Diversi studi osservazionali hanno documentato una correlazione tra il tempo di recupero sinusale prolungato e la sincope e l'effetto della stimolazione sui sintomi^{113,114}.

Nei pazienti con sincope e blocco bifascicolare, un intervallo fascio di His-ventricolo (intervallo HV) prolungato ≥70 ms, o un intervallo HV ≥100 ms dopo stress farmacologico (ajmalina, procainamide, flecainide o disopiramide), o l'induzione di BAV di secondo o terzo grado mediante stimolazione atriale o stress farmacologico, identifica un gruppo di pazienti a rischio più elevato di sviluppare BAV¹¹⁵⁻¹²².

L'efficacia diagnostica del SEF nei pazienti con sincope è più elevata in presenza di bradicardia sinusale, blocco bifasci-

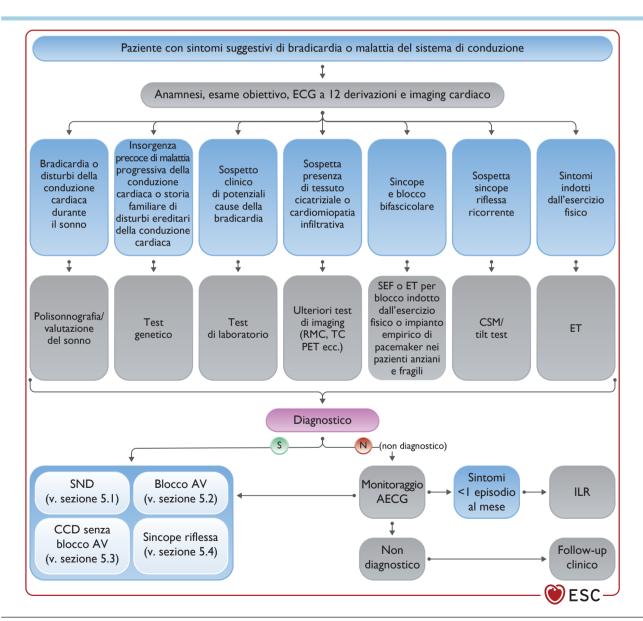


Figura 4. Algoritmo di valutazione della bradicardia e delle malattie del sistema di conduzione. AV, atrioventricolare; CCD, malattia (o disturbi) della conduzione cardiaca; CSM, massaggio del seno carotideo; AECG, monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale; ECG, elettrocardiogramma; ET, test da sforzo; ILR, loop recorder impiantabile; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiovascolare; SEF, studio elettrofisiologico; SND, disfunzione del nodo del seno; TC, tomografia computerizzata.

colare e sospetta tachicardia⁶², mentre è limitata nei pazienti con sincope, ECG normale, senza cardiopatia strutturale o palpitazioni. Pertanto, il SEF è da prediligere rispetto all'ILR nei pazienti con sincope che hanno un'elevata probabilità pre-test di significativa malattia del sistema di conduzione (es. ECG anormale, blocco di branca (BBB), cardiopatia ischemica o cardiomiopatia correlata a necrosi miocardica). Nei pazienti con una bassa probabilità pre-test (assenza di cardiopatia strutturale, ECG normale) è invece da preferire l'impianto di ILR. Il SEF è da prediligere anche nei pazienti che presentano un'alta probabilità di andare incontro ad un altro episodio sincopale pericoloso o potenzialmente fatale nei quali si ritiene che il SEF possa consentire una diagnosi immediata.

Un SEF negativo non esclude una sincope aritmica, il che rende necessaria l'esecuzione di ulteriori valutazioni. Circa un terzo dei pazienti con SEF negativo sottoposti ad impianto di ILR sviluppa BAV durante il follow-up¹².

Raccomandazioni per lo studio elettrofisiologico

Raccomandazioni	Classea	Livellob
Nei pazienti con sincope e blocco bifascicolare, il SEF deve essere preso in considerazione quando i test non invasivi non abbiano consentito di identificare la causa della sincope o quando per le condizioni di gravità debba essere presa una decisione immediata relativamente alla terapia di stimolazione, a meno che non si opti per l'impianto empirico di un pacemaker (specie nei pazienti anziani e fragili) ¹¹⁵⁻¹²¹ .	lla	В
Nei pazienti con sincope e bradicardia sinusale, il SEF può essere preso in considerazione quando i test non invasivi non abbiano evidenziato una correlazione tra bradicardia e sincope ^{113,114} .	IIb	В

SEF, studio elettrofisiologico.

5. STIMOLAZIONE CARDIACA PER BRADICARDIA E MALATTIA DEL SISTEMA DI CONDUZIONE

5.1 Stimolazione per disfunzione del nodo del seno

La SND, altrimenti detta sindrome del nodo del seno, racchiude un ampio spettro di alterazioni dell'automatismo e della conduzione senoatriale, quali bradicardia sinusale, blocco senoatriale, arresto sinusale e sindrome bradicardia-tachicardia^{124,125}. Un'ulteriore manifestazione della SND è rappresentata da una inadeguata risposta cronotropa all'esercizio fisico definita incompetenza cronotropa.

5.1.1 Indicazioni alla stimolazione

5.1.1.1 DISFUNZIONE DEL NODO DEL SENO

Contrariamente a quanto osservato in caso di BAV, la stimolazione per SND asintomatica non si è mai dimostrata in grado di influire sulla prognosi e, pertanto, la stimolazione permanente è indicata unicamente in quei pazienti con bradicardia sintomatica secondaria a SND¹²⁶. I pazienti con SND possono manifestare sintomi imputabili a bradiaritmia e/o sintomi di

tachiaritmia atriale che si accompagna alla variante bradicardia-tachicardia della malattia. La sintomatologia può svilupparsi sia a riposo che al termine dell'episodio tachiaritmico (pausa asistolica pre-automatica), oppure durante esercizio fisico, variando da un senso di lieve affaticabilità a capogiri, vertigini, presincope, fino alla sincope. La dispnea da sforzo può essere correlata all'incompetenza cronotropa. La sincope è una manifestazione frequente di SND ed è stata riportata nel 50% dei pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker per SND¹²⁷.

Uno step fondamentale nel processo decisionale è riuscire a individuare una correlazione tra i sintomi e la bradiaritmia, tenuto conto che diversi fattori, quali l'età, la coesistenza di patologie cardiache ed altre comorbilità, possono rendere difficile stabilire chiaramente un rapporto di causa-effetto tra SND e sintomi.

Diversi studi non randomizzati realizzati all'inizio dell'era dei pacemaker avevano valutato l'effetto della cardiostimolazione sulla storia naturale delle bradiaritmie, documentando un miglioramento della sintomatologia¹²⁸⁻¹³¹. Questa osservazione è stata confermata in un trial randomizzato controllato (RCT)¹⁴ su 107 pazienti (di età 73 ± 11 anni) con SND sintomatica randomizzati a nessun trattamento, teofillina per via orale o terapia con pacemaker bicamerale (DDD) con funzione "rate-responsive", nel quale l'incidenza di episodi sincopali e SC è risultata inferiore nel gruppo pacemaker ad un follow-up di 19 ± 14 mesi.

L'utilità della stimolazione cardiaca è incerta nei pazienti con incompetenza cronotropa che presentano intolleranza all'esercizio fisico e in tale contesto la decisione sull'opportunità o meno della terapia con pacemaker deve essere presa su base individuale.

In alcuni casi, le bradiaritmie sintomatiche possono essere dovute a condizioni transitorie, potenzialmente reversibili o trattabili (sezione 4, Tabella 7) e in queste circostanze non è indicata la stimolazione permanente ma occorre procedere alla correzione di tali fattori. Nella pratica clinica è fondamentale distinguere la bradicardia fisiologica (conseguente all'attività autonomica o agli effetti dell'allenamento) dalla bradicardia inappropriata che richiede la stimolazione cardiaca permanente. A titolo esemplificativo, una bradicardia sinusale con una frequenza cardiaca compresa tra 40 e 50 b/min a riposo o che rallenta fino a 30 b/min durante il sonno, specialmente negli atleti allenati, è considerato un reperto fisiologico che non richiede stimolazione cardiaca. La bradicardia asintomatica (dovuta a pause sinusali o ad episodi di BAV) è una condizione relativamente comune che deve essere interpretata nel contesto clinico di ciascun paziente: nei soggetti sani, pause >2.5 s sono rare, ma questo di per sé non costituisce necessariamente un disturbo clinico; le bradiaritmie asintomatiche sono comuni negli atleti¹³². Tuttavia, in mancanza di dati pubblicati, non possono essere formulate raccomandazioni per la bradicardia rilevata in pazienti asintomatici. Di contro, la stimolazione cardiaca può essere indicata nei pazienti con sospetta sincope nei quali si documentino pause asintomatiche >6s dovute ad arresto sinusale, in quanto questa categoria di pazienti, seppur in numero limitato, è stata inclusa in uno studio osservazionale e in uno studio randomizzato sulla stimolazione nella sincope riflessa^{133,134}. Nei pazienti che presentano bradicardia intermittente asintomatica durante il sonno (bradicardia sinusale o BAV) devono essere prese in considerazione quali potenziali cause l'OSAS e la bradicardia del sonno associata a movimenti oculari rapidi.

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

5.1.1.2 VARIANTE BRADICARDIA-TACHICARDIA DELLA DISFUNZIONE DEL NODO DEL SENO

La variante bradicardia-tachicardia della SND è la forma più comune ed è caratterizzata da progressiva fibrosi degenerativa del nodo del seno e del miocardio atriale correlata all'età. Le bradiaritmie possono essere associate a diverse forme di tachiaritmia atriale, compresa la FA¹²⁵. In questa variante della SND, le bradiaritmie consistono in pause atriali dovute a blocco senoatriale o possono essere dovute alla soppressione indotta dall'overdrive di una tachiaritmia atriale¹³⁵.

Le tachiaritmie atriali possono essere presenti al momento della diagnosi e si manifestano tipicamente con arresto sinusale e pause asistoliche al termine di tachiaritmie atriali o dopo l'impianto di un dispositivo. Nei pazienti che presentano un'elevata freguenza ventricolare può essere difficile ottenere il controllo della tachiaritmia atriale prima dell'impianto, in quanto i farmaci prescritti per il controllo della freguenza possono esacerbare la bradiaritmia. In pazienti selezionati è stata suggerita l'ablazione della tachiaritmia atriale, prevalentemente della FA, in alternativa alla cardiostimolazione associata alla terapia farmacologica¹³⁶⁻¹³⁸, ma non sono disponibili dati derivati da RCT che documentino la non inferiorità dell'ablazione transcatetere della FA rispetto alla stimolazione cardiaca nei pazienti con sindrome bradicardia-tachicardia in termini di miglioramento dei sintomi correlati alla bradicardia¹³⁹. Qualora si opti per la terapia medica, le bradiaritmie che si sviluppano durante il trattamento farmacologico per il controllo della frequenza o del ritmo possono essere gestite mediante una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia in alternativa alla cardiostimolazione, anche se in molti casi si assiste alla persistenza della bradiaritmia.

5.1.2 Modalità di stimolazione e scelta dell'algoritmo

Nei pazienti con SND, studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che la stimolazione DDD è più efficace di quella ventricolare monocamerale nel ridurre l'incidenza di FA, conferendo un beneficio anche in termini di riduzione del rischio di ictus^{140,141}. La stimolazione bicamerale riduce il rischio di sindrome da pacemaker, che può verificarsi in oltre un quarto dei pazienti affetti da SND^{21,142}. La sindrome da pacemaker si associa ad un peggioramento della qualità di vita, che generalmente giustifica la preferenza della stimolazione DDD, se ritenuta ragionevole, rispetto alla stimolazione ventricolare con risposta in frequenza all'attività fisica (VVIR)¹⁴³. Un'eccezione può essere fatta per quei pazienti molto anziani e/o fragili con pause infrequenti che hanno una ridotta capacità funzionale e/o una limitata aspettativa di vita, nei quali la stimolazione DDD(R) rispetto a quella VVIR ha un impatto clinico limitato o nullo oltre ad essere gravata da un rischio incrementale di complicanze correlate al posizionamento di un secondo elettrocatetere in atrio destro. Nei pazienti con SND trattati con stimolazione DDD, la programmazione dell'intervallo AV e l'impiego di specifici algoritmi volti a ridurre al minimo la stimolazione VD possono eventualmente contribuire a ridurre ulteriormente il rischio di FA, in particolar modo di FA persistente¹⁴⁴. La stimolazione bicamerale è più sicura e più tollerabile rispetto alla stimolazione soltanto atriale (AAI) utilizzata in passato¹²⁷, anche se la stimolazione atriale monocamerale è risultata superiore a quella ventricolare monocamerale^{145,146}. I risultati degli studi che hanno valutato le diverse modalità di stimolazione nelle bradiaritmie, includendo in alcuni casi anche pazienti con SND e BAV, sono riportati nella Tabella 6 dell'Addenda online.

Per quanto riguarda la scelta tra stimolazione DDD(R) e AAI(R) (monocamerale atriale con risposta in frequenza all'attività fisica), in un RCT di soli 177 pazienti la stimolazione AAIR è risultata associata ad un minor rischio di FA¹⁴⁷, mentre nel più recente studio DANPACE (DANishMulticenter Randomized Trial on Single Lead Atrial PACing vs Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome) su 1415 pazienti con follow-up medio di 5.4 anni, non sono state rilevate differenze nella mortalità da ogni causa tra le due modalità di stimolazione¹²⁷ ma è stata osservata un'incidenza più elevata di FA parossistica [hazard ratio (HR) 1.27] e un rischio doppio di reintervento nel gruppo randomizzato a stimolazione AAIR, con un'incidenza annuale di BAV dello 0.6-1.9%¹²⁷. Questi risultati depongono quindi a favore dell'uso routinario della stimolazione DDD(R) nei pazienti con SND.

Alla luce di tali dati, nei pazienti con SND la modalità di prima scelta è rappresentata dalla stimolazione DDD(R) (Figura 5) ed occorre evitare in maniera sistematica una stimolazione VD non necessaria, programmando l'intervallo AV o utilizzando algoritmi specifici, in quanto può causare FA e aggravare lo SC, in particolare in presenza di funzione sistolica compromessa o borderline^{144,148}. La programmazione di un intervallo AV eccessivamente lungo per evitare la stimolazione VD in pazienti con conduzione AV prolungata può essere svantaggiosa dal punto di vista emodinamico, in quanto può indurre la comparsa di un rigurgito mitralico in fase telediastolica con conseguente insorgenza di sintomi e/o FA^{144,149,150}.

Nel caso di SND vengono spesso utilizzati gli algoritmi per ridurre al minimo la stimolazione ventricolare^{144,151}. I risultati di una metanalisi sui diversi algoritmi finalizzati ad evitare la stimolazione VD non hanno mostrato un effetto significativo rispetto alla stimolazione DDD convenzionale in pazienti con funzione ventricolare normale relativamente all'incidenza di FA persistente/permanente, ospedalizzazione da ogni causa e mortalità da ogni causa¹⁵². Tuttavia, il razionale per ridurre la stimolazione VD non necessaria rimane fondato e favorisce inoltre una maggiore longevità del dispositivo^{151,152}. Alcuni algoritmi specifici sviluppati da alcune case produttrici sono più efficaci nel ridurre al minimo la stimolazione ventricolare, ma possono comportare asincronia AV153,154. Gli algoritmi predisposti per ridurre al minimo la stimolazione ventricolare raramente causano aritmie ventricolari potenzialmente fatali innescate o dipendenti da pause sinusali¹⁵⁵⁻¹⁵⁸. Ad oggi non esistono studi di confronto diretto tra i vari algoritmi, ma dai dati aggregati degli studi randomizzati non emerge una netta superiorità di uno specifico algoritmo rispetto ad un altro nel migliorare il risultato clinico^{152,159}.

Nei pazienti con FEVS severamente ridotta con indicazione a stimolazione per SND nei quali si prevede un'elevata percentuale di stimolazione ventricolare deve essere presa in considerazione l'opportunità della CRT o della HBP (vedi sezione 6 sulla CRT e sezione 7 sulla HBP).

Il ruolo degli algoritmi di stimolazione per la prevenzione della FA è stato al centro di numerose controversie. Sono stati testati diversi di algoritmi per prevenire/sopprimere la FA, come la stimolazione atriale dinamica in overdrive, la stimolazione in risposta a battiti prematuri atriali e all'esercizio fisico o con cambio automatico della modalità di stimolazione, ma la valutazione clinica di tali algoritmi, applicati anche a diversi siti di stimolazione atriale, non è convincente e non è stato dimostrato alcun beneficio sui principali endpoint clinici^{160,161}.

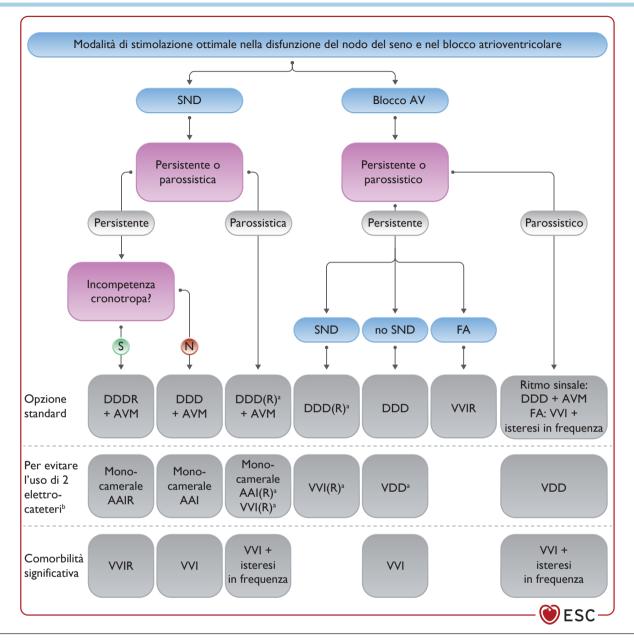


Figura 5. Modalità di stimolazione ottimale e scelta dell'algoritmo in caso di disfunzione del nodo del seno e blocco atrioventricolare. AV, atrioventricolare; AVM, gestione atrioventricolare [ossia la programmazione del ritardo AV (evitando valori >230 ms) o algoritmi specifici per ridurre/evitare una stimolazione ventricolare non necessaria]; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FA, fibrillazione atriale; SND, disfunzione del nodo del seno.

Nota: Nei pazienti candidati ad impianto di pacemaker VVI/DDD può essere preso in considerazione un dispositivo leadless (vedi sezione 7). Per le indicazioni all'impianto in associazione a CRT si rimanda alla sezione 6. Adattata da Brignole et al.⁶²

La stimolazione antitachicardica (ATP) atriale [cioè l'erogazione di stimoli atriali ad alte frequenze per convertire una tachiaritmia atriale in ritmo sinusale (RS)] è stata anche testata per ridurre il carico di tachiaritmia atriale e per contrastare la tendenza nel tempo alla progressione verso la FA permanente¹⁶². L'erogazione convenzionale dell'ATP atriale in modalità simile all'erogazione dell'ATP ventricolare (con burst/rampe al momento dell'insorgenza dell'aritmia) si associa a tassi di successo relativamente bassi, come anche confermato dagli studi basati sull'ATP atriale convenzionale dai quali non è emerso alcun beneficio sul carico di FA o sugli eventi clinici¹⁶³. È stata proposta una nuova modalità di erogazione di ATP, specificatamente mirata a ridurre le tachiaritmie atriali, la cui efficacia nel rallentare la progressione verso la FA permanete è stata validata in un RCT^{162,164}.

In tale trial¹⁶⁴, l'incidenza dell'endpoint primario composito a 2 anni (morte, ospedalizzazioni cardiovascolari o FA permanente) è risultata significativamente inferiore nei pazienti che

^a(R) sta ad indicare che la programmazione di questa modalità di stimolazione è da preferirsi solamente in caso di incompetenza cronotropa. ^bMotivi per evitare l'uso di due elettrocateteri includono i pazienti giovani o con accesso venoso limitato.

avevano ricevuto un dispositivo in grado di associare ATP e algoritmi mirati a ridurre al minimo la stimolazione VD [riduzione del rischio relativo del 36% rispetto alla stimolazione DDD(R) convenzionale]¹⁶⁴. L'effetto positivo sull'endpoint primario era dovuto a un tasso inferiore di progressione verso la FA permanente. Ad un'analisi post-hoc, tale modalità di ATP atriale è

Raccomandazioni per la stimolazione nei pazienti con disfunzione del nodo del seno

Raccomandazioni	Classea	Livello ^b
Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo 144,151,159,164,166-169.	ı	Α
La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia ^{14,128-131} .	1	В
La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardiatachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia ^{17,20,21,136-138,170,171} .	ı	В
Nei pazienti che presentano incompetenza cronotropa e manifestano sintomi durante esercizio fisico deve essere presa in considerazione la stimolazione DDD con funzione "rate-responsive" 172,173.	lla	В
L'ablazione della FA deve essere presa in considerazione quale strategia per evitare l'impianto di pacemaker nei pazienti con bradicardia correlata alla FA o con pause sintomatiche da alterato automatismo dopo conversione a ritmo sinusale, tenendo conto delle condizioni cliniche ^{136-139,174} .	lla	c
Nei pazienti con sindrome bradicardia- tachicardia può essere presa in considerazione la programmazione dell'ATP atriale ^{164,165} .	IIb	В
La stimolazione cardiaca può essere presa in considerazione nei pazienti con sincope per ridurre il rischio di recidiva quando si documentino pause asintomatiche >6 s dovute ad arresto sinusale ^{133,134} .	IIb	С
La stimolazione può essere presa in considerazione nei pazienti con SND quando i sintomi siano verosimilmente imputabili a bradiaritmia ma non vi sia documentazione conclusiva.	IIb	С
La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute ³³ .	III	C

ATP, stimolazione antitachicardica; DDD, stimolazione atrioventricolare bicamerale; FA, fibrillazione atriale; SND, disfunzione del nodo del seno.

risultata un fattore predittivo indipendente di riduzione della FA permanente o persistente^{162,164,165}. Nei pazienti con CC nei quali le aritmie atriali da rientro sono molto comuni, può essere preso in considerazione l'impianto di pacemaker DDD(R) con ATP atriali (vedi sezione 8 sulla stimolazione nelle CC).

5.2 Stimolazione per blocco atrioventricolare

5.2.1 Indicazioni alla stimolazione

Il trattamento del BAV ha lo scopo di migliorare la sintomatologia e di prevenire gli episodi sincopali e la morte cardiaca improvvisa (MCI). Il BAV di primo grado è solitamente asintomatico, mentre il BAV di alto grado o completo, specie se di natura parossistica, si accompagna generalmente a sincope e vertigini. I sintomi di SC si sviluppano più frequentemente in caso di BAV cronico con bradicardia permanente, ma possono manifestarsi anche in caso di BAV di primo grado con intervallo PR molto prolungato. In considerazione del fatto che la comparsa di BAV si verifica nella maggior parte dei casi in età avanzata, talvolta vengono sottovalutate le manifestazioni di astenia, intolleranza allo sforzo e SC. Spesso il deterioramento della funzione cognitiva ha un valore solo speculativo e quindi le possibilità di miglioramento dopo impianto di pacemaker sono imprevedibili e poco probabili. Gli eventi fatali che si verificano nei pazienti con BAV non trattato sono imputabili non solo allo SC secondario a fenomeni di bassa portata cardiaca, ma anche a MCI causata da asistolia prolungata o tachiaritmia ventricolare innescata dalla bradicardia. Non esistono RCT sulla stimolazione nei pazienti con BAV, ma da quanto documentato da diversi studi osservazionali la terapia di stimolazione consente di prevenire le recidive sincopali e migliora la sopravvivenza¹⁰⁻¹².

5.2.1.1 BLOCCO ATRIOVENTRICOLARE DI PRIMO GRADO

In assenza di cardiopatia strutturale, generalmente la prognosi è favorevole e raramente si assiste alla progressione verso BAV di alto grado¹75. Le indicazioni alla stimolazione si basano sulla documentazione di una correlazione tra sintomi e BAV. Esistono deboli evidenze a supporto del fatto che un marcato allungamento dell'intervallo PR (≥300 ms), specie se persiste o si accentua durante esercizio fisico, possa indurre sintomi simili a quelli della sindrome da pacemaker e/o che questi possano migliorare con la stimolazione¹76. La correlazione con i sintomi è di primaria importanza, anche se può rivelarsi difficile quando i sintomi sono lievi o aspecifici, ma l'impianto di pacemaker non è generalmente indicato in assenza di un'evidente correlazione.

5.2.1.2 BLOCCO ATRIOVENTRICOLARE DI SECONDO GRADO DI TIPO I (TIPO MOBITZ I O WENCKEBACH)

Oltre alla presenza o meno dei sintomi, deve essere preso in considerazione il rischio di progressione verso il BAV di grado superiore. Il blocco localizzato a livello sopranodale ha un decorso benigno con un rischio basso di progressione verso il BAV di tipo II o di grado superiore. In alcuni studi retrospettivi di piccole dimensioni, questa tipologia di BAV è risultata associata nel lungo termine ad un rischio più elevato di morte in pazienti di età ≥45 anni che non erano portatori di pacemaker¹77,178. Il blocco infranodale (raro in questa forma di blocco) comporta un rischio elevato di progressione verso il BAV completo, nonché di sincope e morte improvvisa, rendendo necessaria la stimolazione anche nei pazienti asintomatici¹79,180.

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

5.2.1.3 Blocco atrioventricolare di secondo grado tipo Mobitz II, 2:1 e di grado avanzato (detto anche blocco atrioventricolare di alto grado caratterizzato da un rapporto tra onda P e complesso QRS \geq 3:1), blocco atrioventricolare di terzo grado

In assenza di una causa reversibile, in considerazione del rischio di recidiva di sintomi severi e/o della possibile progressione a BAV di grado più severo o completo, i pazienti devono essere sottoposti ad impianto di pacemaker anche se asintomatici. Nei pazienti asintomatici con riscontro occasionale di BAV di secondo grado tipo 2:1, la decisione se procedere ad impianto di pacemaker deve essere presa su base individuale, cercando di differenziare la sede del BAV se a livello nodale o infranodale, facendo riferimento al riscontro ad esempio di un prolungamento dell'intervallo PR o PP prima dell'onda P bloccata, all'effetto dell'esercizio fisico sulla conduzione AV e allo SEF.

5.2.1.4 BLOCCO ATRIOVENTRICOLARE PAROSSISTICO

In ragione del rischio di sincope e MCI e della possibile progressione a BAV permanente, le indicazioni alla stimolazione sono analoghe per il BAV parossistico e per il BAV permanente. È fondamentale escludere una causa reversibile e riconoscere le forme riflesse di BAV che possono non necessitare di stimolazione. La documentazione di blocco infranodale al SEF o la documentazione della comparsa del blocco preceduto da battiti prematuri atriali o ventricolari, o un aumento della frequenza cardiaca (BAV tachicardia-dipendente) o una diminuzione della frequenza cardiaca (BAV bradicardia-dipendente) depongono per la diagnosi di BAV infranodale da causa intrinseca²⁷.

5.2.2 Modalità di stimolazione e scelta dell'algoritmo

5.2.2.1 STIMOLAZIONE BICAMERALE VS VENTRICOLARE

Negli ampi studi randomizzati a gruppi paralleli che hanno arruolato pazienti con BAV isolato¹⁸¹ o con BAV e/o SND¹⁴⁰, la stimolazione DDD non si è dimostrata superiore rispetto a quella ventricolare in termini di ridotta mortalità, né sono stati riportati risultati concordi relativamente alla qualità di vita e alla morbilità (inclusa l'incidenza di ictus o attacco ischemico transitorio e di FA)^{20,140,181}. La stimolazione bicamerale conferisce un beneficio rispetto alla stimolazione ventricolare in quanto previene la sindrome da pacemaker, riscontrata in questi studi fino a un quarto dei pazienti con BAV. In una metanalisi di 20 studi con disegno crossover, la stimolazione DDD è risultata associata a una migliore capacità di esercizio rispetto alla stimolazione ventricolare; tuttavia, tale effetto era determinato dall'utilizzo di pacemaker senza risposta in frequenza all'attività e non sono state osservate differenze tra la stimolazione DDD e VVIR¹⁸². La sindrome da pacemaker influisce negativamente sulla qualità di vita e può rendersi necessario il reintervento per l'upgrade a stimolazione DDD quando ritenuta un'opzione ragionevole (vale a dire nei pazienti che non presentano fragilità significativa, età molto avanzata, comorbilità significative che ne limitano l'aspettativa di vita o mobilità estremamente limitata). Un altro elemento da tenere in considerazione è rappresentato dalla diagnosi di FA, che è più affidabile quando viene posta sulla base dei dati registrati da un dispositivo di stimolazione DDD. La stimolazione VVIR si associa a minori complicanze e può essere presa in considerazione su base individuale in pazienti anziani fragili e/o in caso di BAV parossistico e quando si preveda una limitata percentuale di stimolazione¹⁴⁰.

Diverse solide evidenze indicano che in alcuni pazienti la stimolazione cronica VD convenzionale può essere deleteria, favorendo la comparsa di disfunzione VS e SC148, anche quando viene mantenuta la sincronia AV183. Tale effetto, solo in parte ascrivibile ad un'anormale sequenza di attivazione, può vedere implicata la perfusione miocardica o alterazioni umorali, cellulari e molecolari^{184,185}. Rispetto ad una coorte di controllo appaiata, i portatori di pacemaker con elettrocatetere in ventricolo destro hanno un rischio più elevato di SC, che risulta correlato anche all'età avanzata, ad una storia pregressa di IM o malattia renale e al sesso maschile¹⁸⁶. La cardiomiopatia indotta dalla stimolazione si verifica nel 10-20% dei pazienti dopo 2-4 anni di stimolazione VD186-188 ed è associata ad una percentuale di stimolazione VD >20% 187-190. Ciononostante, non esistono dati a sostegno di una gualsiasi percentuale di stimolazione VD che possa essere considerata una reale soglia al di sotto della quale la stimolazione VD è sicura e al di sopra della quale è invece nociva. Per le potenziali indicazioni alla CRT e/o alla HBP nella prevenzione delle cardiomiopatie indotte dalla stimolazione si rimanda alla sezioni 6 e 7.

5.2.2.2 BLOCCO ATRIOVENTRICOLARE IN CASO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE PERMANENTE

Nei pazienti con FA che mostrano un rallentamento della frequenza ventricolare ma un ritmo ventricolare regolare deve essere sospettata la presenza di BAV. Durante un monitoraggio prolungato possono essere rilevate lunghe pause ventricolari¹⁹¹. Nei pazienti con FA senza BAV permanente o asintomatici non esiste una specifica durata minima delle pause che possa porre l'indicazione alla stimolazione. In assenza di una causa potenzialmente reversibile, la presenza di bradicardia o una risposta cronotropa inadeguata (dovuta a BAV intermittente o completo) associata o verosimilmente correlata ai sintomi costituisce un'indicazione alla stimolazione cardiaca. Anche il BAV infranodale o di grado avanzato costituisce un'indicazione alla stimolazione, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi. In assenza di sintomi dovuti a bradicardia e di blocco infranodale o di grado avanzato, la stimolazione non è indicata in quanto difficilmente potrebbe conferire un beneficio.

Nei pazienti con FA sottoposti ad ablazione della giunzione AV per il controllo della frequenza ventricolare, alcune evidenze dimostrano che la terapia ablativa in associazione alla stimolazione VD determina un miglioramento dei sintomi e della qualità di vita¹⁹². Viceversa, sono stati ottenuti risultati neutri per quanto riguarda la progressione dello SC, le ospedalizzazioni e la mortalità 193, fatta eccezione per un unico studio¹⁹⁴. Rispetto al controllo della frequenza mediante trattamento farmacologico, l'ablazione della giunzione AV e la CRT hanno determinato una riduzione del rischio di morte per SC, ospedalizzazioni per SC o aggravamento dello SC del 62% e una riduzione dei sintomi specifici della FA del 36% in pazienti anziani con FA permanente e QRS stretto¹⁹⁵. In altri studi, tale effetto favorevole è risultato limitato ai soli pazienti con SC o con ridotta frazione di eiezione (FE)166,196. Per ulteriori dettagli sul ruolo della CRT dopo ablazione della giunzione AV si rimanda alla sezione 6. Esistono solamente deboli evidenze a sostegno di un beneficio della stimolazione para-hisiana e hisiana dopo ablazione della giunzione AV nei

pazienti con FA refrattaria¹⁹⁷⁻²⁰⁰. Per ulteriori dettagli si rimanda alla sezione 7.

Nei pazienti con FA, la stimolazione "rate responsive" rispetto a una frequenza fissa di stimolazione si associa ad una maggiore capacità di esercizio, a minori difficoltà nello svolgere le normali attività quotidiane e ad un miglioramento dei sintomi di dispnea, dolore toracico e palpitazioni e della qualità di vita²⁰¹⁻²⁰³, oltre a determinare una minore variabilità nella risposta della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa allo stress mentale²⁰⁴. Pertanto, la stimolazione a frequenza adattativa è ritenuta la modalità di stimolazione di prima scelta. La stimolazione VVI a frequenza fissa deve essere riservata a pazienti anziani con uno stile di vita sedentario e scarsamente attivo. La frequenza minima viene solitamente programmata a valori di poco superiori a quelli in RS (es. 70 b/min) nel tenta-

Raccomandazioni per la stimolazione nei pazienti con blocco atrioventricolare

Raccomandazioni	Classea	Livellob
La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II, infranodale 2:1 o di grado avanzato, anche in assenza di sintomi ^{c9-12} .	ı	С
La stimolazione è indicata nei pazienti con aritmia atriale (soprattutto FA) e BAV permanente o parossistico di terzo grado o di grado avanzato, anche in assenza di sintomi.	I	С
Nei pazienti con FA permanente che devono essere sottoposti ad impianto di pacemaker è raccomandata la stimolazione ventricolare con funzione "rate responsive" 201-204.	I	С
La stimolazione deve essere presa in considerazione nei pazienti con BAV di secondo grado tipo I associato a sintomi o con sede intra- o infra-hisiana documentata al SEF ¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ .	lla	С
Nei pazienti con BAV deve essere preferita la stimolazione DDD piuttosto che ventricolare monocamerale al fine di prevenire la sindrome da pacemaker e di migliorare la qualità di vita ^{20,140,181,182} .	lla	Α
L'impianto di pacemaker permanente deve essere preso in considerazione nei pazienti con sintomi persistenti analoghi a quelli della sindrome da pacemaker ma chiaramente imputabili a BAV di primo grado (intervallo PR >0.3 s) ²⁰⁵⁻²⁰⁷ .	lla	С
La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con BAV dovuto a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute.	Ш	C

BAV, blocco atrioventricolare; DDD, stimolazione atrioventricolare, bicamerale; FA, fibrillazione atriale; RS, ritmo sinusale; SEF, studio elettrofisiologico.

tivo di compensare la perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare.

5.3 Stimolazione per disturbi della conduzione in assenza di blocco atrioventricolare

Questa sezione è incentrata sui pazienti con conduzione AV 1:1 e alterazioni del complesso QRS dovute ad un ritardo o ad un blocco della conduzione a livello del sistema His-Purkinje: BBB, blocco fascicolare isolato o in combinazione con BBB e ritardo intraventricolare aspecifico. Per blocco bifascicolare si intende un BBS o la combinazione di BBD con emiblocco anteriore o posteriore sinistro.

Il blocco fascicolare isolato e il BBB raramente determinano la comparsa di sintomi; tuttavia, la loro presenza può essere un marcatore di cardiopatia strutturale sottostante. La valutazione di questa categoria di pazienti viene guidata dalla presenza o meno di sintomi riferibili a bradicardia intermittente.

5.3.1 Indicazioni alla stimolazione

5.3.1.1 BLOCCO DI BRANCA E SINCOPE INSPIEGATA

Per quanto la sincope non si associ ad un'aumentata incidenza di morte improvvisa in presenza di funzione cardiaca conservata, nei pazienti con BBB e SC, pregresso IM e FE ridotta è stata osservata un'elevata mortalità totale (dovuta a morte improvvisa in circa un terzo dei casi)²⁰⁸⁻²¹⁰. Nei pazienti con FE ridotta, la sincope rappresenta un fattore di rischio di mortalità²¹¹ ma, purtroppo, la stimolazione ventricolare programmata non sembra essere in grado di poter identificare correttamente questi pazienti; pertanto, ai fini della prevenzione della MCI nei pazienti con BBB e FEVS <35% è indicato l'impianto di ICD o di defibrillatore con CRT (CRT-D) (Figura 6)⁶³.

5.3.1.2 BLOCCO DI BRANCA, SINCOPE INSPIEGATA E STUDIO ELETTROFISIOLOGICO ANORMALE

La valutazione elettrofisiologica consiste nella misurazione dell'intervallo HV in condizioni basali e durante test provocativo con stimolazione atriale incrementale o farmacologico (ajmalina, procainamide o flecainide). Nello studio di Scheinman et al.¹²¹, volto ad indagare il valore prognostico dell'intervallo HV, il tasso di progressione verso il BAV a 4 anni è stato del 4%, 12% e 24% nei pazienti, rispettivamente, con intervallo HV <70 ms, 70-100 ms e >100 ms. Lo sviluppo di un blocco intra- o sotto-hisiano durante stimolazione atriale incrementale o stress test farmacologico è altamente sensibile e predittivo di BAV incombente^{116-118,120,122,212}, con un valore predittivo positivo dell'80% nell'identificare i pazienti con SEF positivo che svilupperanno un BAV. Questi dati sono stati indirettamente confermati da uno studio nel quale è stata osservata una riduzione significativa delle recidive sincopali nei pazienti con SEF positivo sottoposti ad impianto di pacemaker rispetto ad un gruppo di controllo di pazienti con SEF negativo e non impiantati¹¹⁹. Nei pazienti con sincope inspiegata e blocco bifascicolare, il SEF ha un'elevata sensibilità nell'identificare i pazienti con BAV intermittente o con rischio incombente di BAV di alto grado. Tuttavia, un SEF negativo non consente di escludere la presenza di BAV intermittente/parossistico quale causa della sincope, al punto che in pazienti con SEF negativo la presenza di BAV stabile o intermittente è stata documentata mediante ILR in circa il 50% dei casi. Pertanto, i pazienti

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

In pazienti asintomatici con BAV tipo 2:1 e QRS stretto, la stimolazione può essere evitata se il blocco sopra-hisiano è clinicamente sospetto (si osserva un concomitante BAV tipo Wenckebach e il blocco scompare durante l'esercizio) o documentato al SEF.

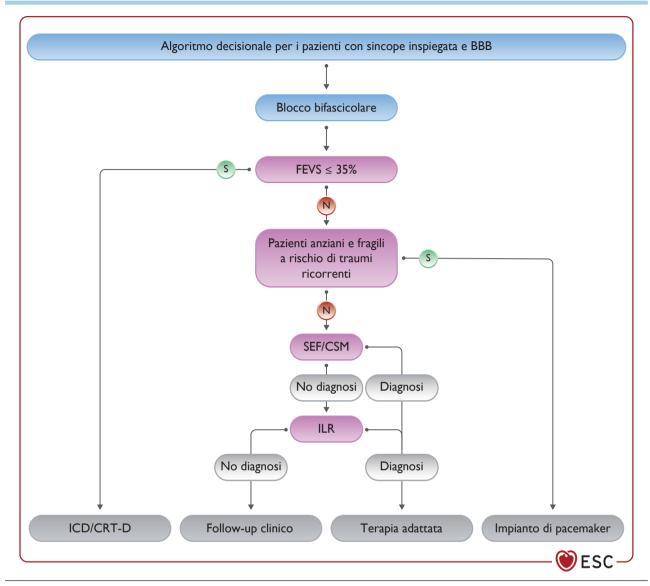


Figura 6. Algoritmo decisionale per i pazienti con sincope inspiegata e blocco di branca.

BBB, blocco di branca; CRT-D, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore; CSM, massaggio del seno carotideo; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, defibrillatore impiantabile; ILR, loop recorder impiantabile; SEF, studio elettrofisiologico.

anziani con blocco bifascicolare e sincope inspiegata possono trarre beneficio dall'impianto empirico di pacemaker, soprattutto nel caso di episodi sincopali ricorrenti ed inaspettati che espongano il paziente ad un elevato rischio di traumi ricorrenti. In questi pazienti la decisione di procedere all'impianto di un pacemaker deve basarsi sulla valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio²¹³.

5.3.1.3 BLOCCO DI BRANCA ALTERNANTE

Questa rara condizione si riferisce a situazioni con evidenza inequivocabile all'ECG di blocco dei tre fascicoli su tracciati successivi, ad esempio l'alternanza di BBS e BBD oppure l'alternanza di BBD associato ad emiblocco anteriore sinistro o emiblocco posteriore sinistro in tracciati ECG successivi²¹⁴. Vi è consenso generale che tale fenomeno sia associato a significativa malattia infranodale e ad un elevato rischio di rapida progressione a BAV. Pertanto, quando viene rilevata l'alter-

nanza di BBB si deve procedere ad impianto di pacemaker, anche in assenza di sintomi.

5.3.1.4 BLOCCO DI BRANCA ASINTOMATICO

L'impianto di pacemaker permanente non è indicato nei pazienti con BBB asintomatico, a meno che non sia di tipo alternante, in quanto il BBB evolve verso il BAV solo in una minoranza di casi (1-2%/anno)^{115,121,215}. I rischi associati all'impianto del pacemaker e le complicanze a lungo termine correlate al posizionamento di un elettrocatetere transvenoso superano i benefici derivabili dall'impianto del dispositivo^{216,217}.

5.3.1.5 PAZIENTI CON MALATTIE NEUROMUSCOLARI

Nei pazienti con malattie neuromuscolari deve essere presa in considerazione la cardiostimolazione, in quanto un blocco fascicolare di qualsiasi grado può progredire in modo imprevedibile, anche in assenza di sintomi (vedi sezione 8.5).

Raccomandazioni per la stimolazione nei pazienti con blocco di branca

Raccomandazioni	Classea	Livellob
L'impianto di pacemaker è indicato nei pazienti con sincope inspiegata e blocco bifascicolare che presentano un intervallo HV ≥70 ms in condizioni basali oppure blocco di secondo o terzo grado, intra- o sotto-hisiano documentati durante stimolazione atriale incrementale o una risposta anormale al test provocativo farmacologico ^{119,120} .	1	В
La stimolazione è indicata nei pazienti con BBB alternante indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi.	1	С
La stimolazione può essere presa in considerazione senza eseguire il SEF in pazienti selezionati con sincope inspiegata e blocco bifascicolare (pazienti anziani, fragili, ad alto rischio e/o con episodi sincopali ricorrenti) ²¹³ .	IIb	В
La stimolazione non è raccomandata in caso di BBB o blocco bifascicolare asintomatico ^{115,121,215} .	III	В

BBB, blocco di branca; HV, intervallo fascio di His-ventricolo; SEF, studio elettrofisiologico.

5.3.2 Modalità di stimolazione e scelta dell'algoritmo

In presenza di bradicardia intermittente può rendersi necessaria la cardiostimolazione da limitare tuttavia ad un breve periodo di tempo. In tali circostanze, infatti, i benefici derivanti dalla prevenzione della bradicardia e delle pause devono essere soppesati rispetto agli effetti nocivi della stimolazione permanente, in particolare rispetto al rischio di sviluppare SC. In questa categoria di pazienti rivestono un ruolo di primaria importanza una programmazione di base a bassa frequenza per la stimolazione di backup, l'ottimizzazione manuale dell'intervallo AV, la programmazione dell'isteresi AV o l'utilizzo di altri algoritmi specifici per evitare la stimolazione VD non necessaria 144,148.

Nei pazienti in RS, la modalità di stimolazione ottimale è quella DDD. Le evidenze forti a sostegno della superiorità della stimolazione DDD rispetto a quella VVI sono circoscritte al miglioramento dei sintomi e della qualità di vita, laddove invece esistono solide evidenze che ne documentano la non superiorità in termini di sopravvivenza e morbilità²⁰. Pertanto, nei pazienti anziani o fragili con bradicardia intermittente, la decisione in merito alla modalità ottimale di stimolazione deve essere presa su base individuale, tenendo conto del rischio di complicanze e dei costi che sono più elevati con la stimolazione DDD (Figura 5).

Nei pazienti con anomalie della conduzione AV di grado avanzato e con disfunzione del nodo del seno, in alternativa può essere presa in considerazione la modalità di stimolazione VDD. Rispetto alla stimolazione DDD, l'impianto del sistema VDD comporta un minor rischio di complicanze e richiede tempi procedurali e di fluoroscopia più brevi ma si associa ad un'elevata incidenza di undersensing atriale²¹⁸, che contribuisce al limitato utilizzo di tale sistema in quanto la maggior parte degli operatori mira a conseguire la sincronia AV.

5.4 Stimolazione per sincope riflessa

La terapia con pacemaker permanente può essere efficace quando la sincope riflessa è caratterizzata prevalentemente da asistolia. Nei pazienti con sincope che presentano un ECG nella norma, la valutazione clinica deve mirare ad identificare la correlazione tra i sintomi e la bradicardia. L'efficacia della stimolazione dipende dal contesto clinico, ma il fatto che sia efficace non significa che sia sempre necessaria. In caso di sincope riflessa si deve ricorrere alla stimolazione cardiaca come ultima opzione di trattamento, prendendola in considerazione unicamente in pazienti altamente selezionati (ossia di età >40 anni [prevalentemente >60 anni] affetti da forme severe di sincope riflessa con recidive freguenti associate ad un alto rischio di traumi, spesso in assenza di sintomi prodromici). Nelle linee guida ESC 2018 sulla sincope⁶² è riportata una descrizione dettagliata del procedimento diagnostico e delle indicazioni alla stimolazione, accompagnata dalle evidenze a supporto delle relative raccomandazioni. La Figura 7 riassume il percorso decisionale suggerito.

L'algoritmo illustrato nella Figura 7 è stato validato prospetticamente in uno studio pragmatico multicentrico, nel quale la stimolazione ha determinato una significativa riduzione delle recidive sincopali del 15% a 2 anni rispetto al 37% osservato nel gruppo di controllo non sottoposto a stimolazione²¹⁹. Il tasso di recidiva a 3 anni è risultato simile nei pazienti con CSS di tipo cardioinibitorio (16%), con risposta asistolica al tilt test (23%) e con asistolia spontanea documentata mediante ILR (24%), deponendo per indicazioni e risultati simili per le tre forme di sincope riflessa²²⁰. Se da un lato esiste tuttora un certo scetticismo sull'accuratezza del tilt test nella diagnosi di sincope, dall'altro evidenze emergenti sono a sostegno del suo impiego nella valutazione della suscettibilità neuromediata all'ipotensione^{107,221}. Pertanto, il tilt test può essere preso in considerazione per identificare quei pazienti con associata risposta ipotensiva, generalmente antecedente l'evento, che verosimilmente trarrebbero uno scarso beneficio dalla stimolazione cardiaca permanente. Nei pazienti con suscettibilità ipotensiva oltre alla stimolazione cardiaca devono essere adottate misure dirette a contrastare tale fenomeno (es. manovre fisiche di contropressione, sospensione/riduzione del dosaggio di farmaci ipotensivi e somministrazione di fludrocortisone o midodrina).

5.4.1 Indicazioni alla stimolazione

Sulla base delle evidenze disponibili, la Task Force ritiene che la stimolazione sia raccomandata in pazienti con sincope riflessa altamente selezionati (vale a dire di età >40 anni con episodi sincopali severi ricorrenti e non prevedibili nei quali siano state documentate pause asistoliche durante CSM, al tilt test o utilizzando un sistema di monitoraggio)^{133,222-228} (Tabella 7 dell'Addenda online). Esistono anche sufficienti dati per raccomandare che la stimolazione DDD sia presa in considerazione per ridurre le recidive sincopali nei pazienti con prevalente CSS cardioinibitoria (pause asistoliche >3 s e sincope spontanea al CSM) e in quelli di età >40 anni nei quali sia stata identificata una correlazione tra sintomi spontanei ed ECG e che manifestano episodi sincopali severi ricorrenti e non prevedibili⁶². La terapia con pacemaker permanente può rivelarsi efficace quando l'asistolia costituisce la caratteristica dominante della sincope riflessa. Nei pazienti con sincope che presentano un ECG normale in condizioni basali, la valutazione clinica deve mirare ad identificare la correlazione tra i sintomi e la

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

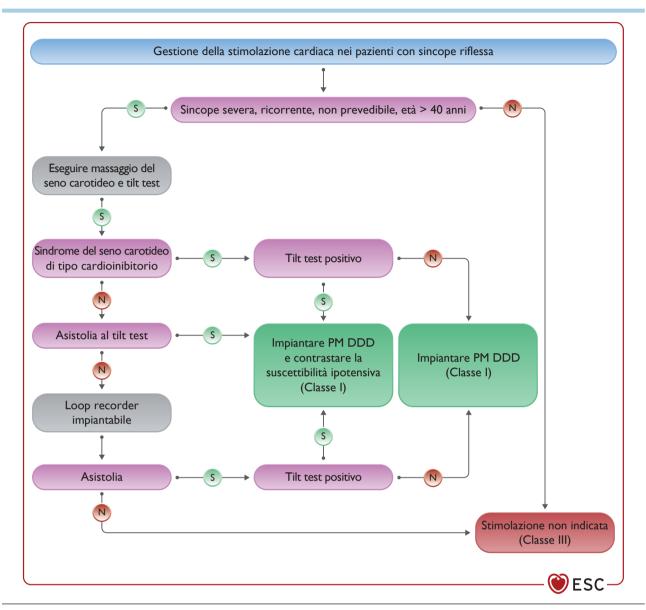


Figura 7. Percorso decisionale per la stimolazione cardiaca nei pazienti con sincope riflessa. DDD, stimolazione atrioventricolare, bicamerale; PM, pacemaker.

Nota: Si definisce sindrome del seno carotideo di tipo cardioinibitorio una sincope spontanea riprodotta durante il massaggio del seno carotideo in presenza di pause asistoliche >3 s; si definisce tilt test positivo per asistolia una sincope spontanea riprodotta in presenza di pause asistoliche >3 s. Pause asistoliche sintomatiche >3 s o pause asintomatiche >6 s dovute ad arresto sinusale, blocco atrioventricolare o una loro combinazione sono indicative di asistolia quando documentate mediante loop recorder impiantabile.

Adattata da Brignole et al.⁶²

bradicardia. L'efficacia della stimolazione dipende dal contesto clinico; nella Tabella 8 dell'Addenda online è riportato un confronto dei risultati in diversi contesti. Dalla pubblicazione delle linee guida ESC 2018 sulla sincope⁶², una serie di studi hanno fornito nuove informazioni sulla categoria di pazienti con sincope vasovagale asistolica indotta al tilt test. Nello studio SPAIN, trial multicentrico, randomizzato, controllato, con disegno crossover, condotto in 46 pazienti di età >40 anni con gravi sincopi ricorrenti (>5 episodi nel corso della vita) e risposta cardioinibitoria al tilt test (definita da bradicardia con frequenza <40 b/min della durata di >10 s o pause asistoliche >3 s)²²⁶, ad un follow-up di 2 anni sono state registrate recidive sincopali in 4 pazienti (9%) trattati con pacemaker

DDD con stimolazione "closed loop" vs 21 pazienti (46%) del gruppo di controllo che avevano ricevuto una stimolazione "sham" (p=0.0001). In uno studio di confronto con "propensity score matching"²²⁹, il tasso attuariale di sopravvivenza libera da sincope a 5 anni è stato dell'81% nel gruppo sottoposto a stimolazione e del 53% nei pazienti "propensity-matched" (HR 0.25; p=0.005). Infine, nello studio BioSync CLS, un RCT multicentrico che ha valutato l'utilità del tilt test nel selezionare i candidati a cardiostimolazione, i pazienti di età ≥40 anni con almeno due episodi gravi di sincope riflessa non prevedibile nell'ultimo anno e con sincope indotta al tilt test con pausa asistolica >3 s sono stati randomizzati a ricevere un pacemaker bicamerale attivo (n=63) o inattivo (n=64) con

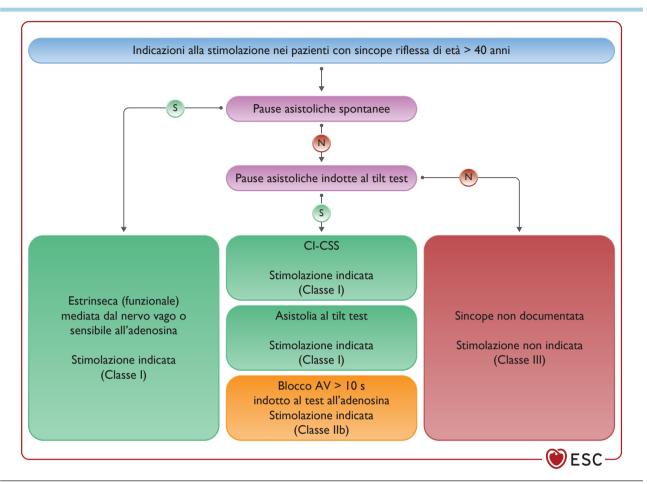


Figura 8. Sintesi delle indicazioni alla stimolazione nei pazienti con sincope riflessa di età >40 anni. AV, atrioventricolare; CI-CSS, sindrome del seno carotideo di tipo cardioinibitorio. Nota: La documentazione di pause asistoliche sintomatiche >3 s o pause asintomatiche >6 s sono indicative di asistolia spontanea. Adattata da Brignole et al.⁶²

stimolazione "closed loop"²²⁸. Ad un follow-up mediano di 11.2 mesi, i pazienti del gruppo sottoposto a stimolazione è andato incontro ad un numero significativamente inferiore di episodi sincopali rispetto al gruppo di controllo [10 (16%) vs 34 (53%); HR 0.23; p=0.00005], confermando l'utilità del tilt test quale metodo per selezionare i pazienti con sincope riflessa da candidare a cardiostimolazione.

Sulla base dei risultati degli studi soprariportati, esistono sufficienti evidenze per aggiornare la classe di raccomandazione da Ilb a I per l'indicazione alla stimolazione in pazienti di età >40 anni con pause asistoliche >3 s al tilt test. Nella Figura 8 sono riassunte le indicazioni alla stimolazione. Per quanto vi sia un razionale per porre l'indicazione alla stimolazione anche per i pazienti di età ≤40 anni che presentano gli stessi criteri di gravità di quelli di età >40 anni, in mancanza di evidenze derivate da studi che abbiano incluso questa specifica popolazione di pazienti, non è possibile formulare alcuna raccomandazione a riguardo.

Sono state riportate deboli evidenze a supporto dell'efficacia della stimolazione DDD nel ridurre le recidive sincopali nei pazienti con caratteristiche cliniche di sincope sensibile all'adenosina⁶². In un piccolo studio multicentrico condotto in 80 pazienti anziani altamente selezionati con sincope inspiegabile imprevedibile che presentavano BAV di terzo grado

della durata ≥10 s indotto al test con adenosina trifosfato in bolo endovenoso di 20 mg, la stimolazione DDD ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza di recidive sincopali a 2 anni dal 69% nel gruppo di controllo al 23% nel gruppo attivo²³⁰. Infine, la cardiostimolazione non è indicata in assenza di documentazione di una risposta cardioinibitoria di natura riflessa^{231,232}.

5.4.2 Modalità di stimolazione e scelta dell'algoritmo

Seppure la qualità delle evidenze sia scarsa, per contrastare il calo pressorio e prevenire i sintomi ricorrenti nella pratica clinica viene spesso preferita la stimolazione DDD rispetto a quella VD monocamerale. Nella maggior parte dei pazienti con induzione di sincope vasovagale al tilt test sono stati utilizzati pacemaker DDD con funzione "rate-drop response", che fornisce una stimolazione DDD immediata non appena viene rilevata una rapida diminuzione della frequenza cardiaca. In due piccoli studi con disegno crossover, di confronto tra stimolazione bicamerale "closed loop" e stimolazione DDD convenzionale, è stata documentata una minore incidenza di recidive sincopali nei pazienti assegnati alla stimolazione bicamerale "closed loop" sia in acuto durante tilt test ripetuti²³³ sia al follow-up clinico di 18 mesi²²⁷. Tuttavia, fino a quando non verrà eseguito uno studio formale a gruppi paralleli non

è possibile fornire alcuna raccomandazione in merito alla selezione della modalità di stimolazione (se DDD con funzione "rate-drop response" o "closed loop") e alla relativa programmazione.

Raccomandazioni per la stimolazione nei pazienti con sincope riflessa

Raccomandazioni	Classea	Livello ^b
La stimolazione cardiaca bicamerale è indicata per ridurre le recidive sincopali nei pazienti di età >40 anni con episodi sincopali severi ricorrenti e non prevedibili che presentano: • pause asistoliche spontanee sintomatiche >3 s o pause asintomatiche >6 s dovute ad arresto sinusale o BAV; o • sindrome del seno carotideo di tipo cardioinibitorio; o • sincope asistolica al tilt test ^{62,219,220,226,228,229} .	1	Α
La stimolazione cardiaca bicamerale può essere presa in considerazione per ridurre le recidive sincopali nei pazienti con caratteristiche cliniche di sincope sensibile all'adenosina ²³⁰ .	llb	В
La stimolazione cardiaca non è indicata quando non sia stata documentata una risposta cardioinibitoria di natura riflessa ^{231,232} .	Ш	В

BAV, blocco atrioventricolare.

5.5 Stimolazione per bradicardia sospetta (non documentata)

Nei pazienti con ricorrenti sincopi o cadute inspiegate dopo work-up convenzionale deve essere preso in considerazione il monitoraggio mediante ILR nel tentativo di documentare una recidiva spontanea prima di optare per la stimolazione cardiaca empirica⁶².

5.5.1 Sincope ricorrente non diagnosticata

Nei pazienti con sincope inspiegata dopo work-up completo e che non presentano disturbi della conduzione, la mancanza di un razionale per l'utilizzo della cardiostimolazione unitamente ai risultati negativi di alcuni studi di piccole dimensioni^{234,235} depongono per l'inefficacia della stimolazione cardiaca in questo contesto, che pertanto non è raccomandata a meno che non venga posta una chiara diagnosi (Figura 8).

5.5.2 Cadute ricorrenti

Tra il 15% e il 20% delle cadute inspiegate possono essere di natura sincopale, verosimilmente da causa bradiaritmica. I pazienti anziani che vanno incontro a cadute presentano frequentemente amnesia retrograda, che porta spesso ad un'errata interpretazione dell'evento⁶². La gestione delle cadute inspiegate è analoga a quella prevista per la sincope inspiegata (vedi sezione 5.4.1). In uno studio randomizzato in doppio cieco²³⁶ la stimolazione cardiaca si è dimostrata inefficace nel prevenire le recidive nei pazienti con cadute inspiegate in cui l'ipersensibilità seno-carotidea non era in grado di indurre la sincope.

Raccomandazioni per la stimolazione cardiaca nei pazienti con sincope sospetta (non documentata) e cadute inspiegate

Raccomandazioni	Classea	Livellob
Nei pazienti con cadute inspiegate ricorrenti deve essere presa in considerazione la stessa valutazione prevista per la sincope inspiegata ⁶² .	lla	С
La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con cadute inspiegate in assenza di altre indicazioni documentate ²³⁶ .	Ш	В
La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con sincope inspiegata senza evidenza di SND o disturbi della conduzione.	Ш	С

SND, disfunzione del nodo del seno.

6. TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

6.1 Epidemiologia, prognosi e fisiopatologia dello scompenso cardiaco trattabile con terapia di resincronizzazione cardiaca mediante stimolazione biventricolare

La prevalenza dello SC nei paesi industrializzati, che si attesta intorno all'1-2% della popolazione adulta fino a superare il 10% nei soggetti di età >70 anni²³⁷, è in continuo aumento (con una stima del +23% nell'ultimo decennio) principalmente a causa dell'invecchiamento della popolazione, a fronte invece di un'incidenza specifica per età in diminuzione²³⁸⁻²⁴¹. In base ai valori di FEVS si possono distinguere tre diversi fenotipi di SC [SC con FE ridotta (<40%, HFrEF), SC con FE lievemente ridotta (40-49%, HFmrEF) e SC con FE preservata (≥50%, HFpEF)]²⁴². La CRT è clinicamente utile soprattutto nei pazienti con HFrEF e FEVS ≤35%. I pazienti con HFrEF rappresentano circa il 50% dell'intera popolazione affetta da SC e la prevalenza di questo fenotipo di SC è più bassa tra i soggetti di età ≥70 anni. La prognosi dello SC varia a seconda delle popolazioni. I trial clinici contemporanei sull'HFrEF riportano un tasso di mortalità a 1 anno del 6%, mentre in studi di registro i tassi di mortalità a 1 anno superano il 20% nei pazienti con recente ospedalizzazione per SC ma si avvicinano al 6% nei pazienti ambulatoriali con SC stabile²⁴³. Il razionale alla base dell'impiego della CRT risiede nel fatto che i pazienti con SC e disfunzione sistolica VS manifestano frequentemente ritardi di conduzione intraventricolare di alto grado, con una durata del QRS >120 ms riscontrabile nel 25-50% dei pazienti e con morfologia tipo BBS nel 15-27% dei casi. Inoltre, in tali pazienti si osserva spesso la presenza di dissincronia AV con un prolungamento dell'intervallo PR all'ECG di superficie che raggiunge il 52% dei casi²⁴⁴⁻²⁴⁶. Tali anomalie elettriche possono comportare dissincronia meccanica AV, interventricolare e intraventricolare sinistra^{247,248}.

Le raccomandazioni per la CRT si basano sui risultati dei principali RCT, che in circa il 60% dei casi sono stati condotti in pazienti con HFrEF in RS. La CRT è raccomandata (in aggiunta alla terapia medica basata sulle linee guida) unicamente in determinate categorie di pazienti con SC, prevalentemente sintomatici e in RS, con FEVS ridotta e una durata del QRS ≥130 ms, oppure può essere presa in considerazione in particolari pazienti in classe New York Heart Association (NYHA) III o IV affetti da FA che presentano una FEVS ridotta e una

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

durata del QRS ≥130 ms, a condizione che sia mantenuta la cattura biventricolare e che si preveda il ripristino del RS oppure, occasionalmente, come upgrade di un pacemaker convenzionale o di un ICD nei pazienti con HFrEF che vanno incontro ad un'esacerbazione dello SC con elevate percentuali di stimolazione ventricolare. In una recente survey americana nella quale è stata derivata una stima rappresentativa a livello nazionale dei pazienti ospedalizzati dell'intera popolazione statunitense, nell'arco di 10 anni (2003-2012) sono stati stimati circa 378 247 impianti di CRT-D, pari a ~40 000 all'anno, corrispondenti a circa 135 pazienti/milione di abitanti/anno²⁴⁹. In Europa, stime precedenti hanno riportato che ~400 pazienti per milione di abitanti erano potenzialmente candidabili a CRT sulla base di una prevalenza stimata del 35% di pazienti con FEVS ≤35% in una popolazione rappresentativa affetta da SC, di cui il 41% con una durata del QRS ≥120 ms. Soglie più elevate di durata del ORS di 130 ms si traducono solo in una lieve riduzione di tali stime^{250,251}. In una recente survev svedese su 12807 pazienti con HFrEF, il 7% era stato sottoposto a CRT e il 69% non aveva un'indicazione alla CRT, ma il 24% non era stato sottoposto a CRT pur avendone l'indicazione, evidenziando quindi un sottoutilizzo della CRT^{252,253}. Infine, la Task Force sottolinea l'importanza che la decisione sull'impianto di dispositivo per CRT sia presa nel contesto di un processo decisionale condiviso con il paziente.

6.2 Indicazioni alla terapia di resincronizzazione cardiaca nei pazienti in ritmo sinusale

In pazienti con SC adequatamente selezionati, la CRT migliora la funzione cardiaca, i sintomi e il benessere generale, nonché riduce la morbilità e la mortalità. Inoltre, la CRT migliora la sopravvivenza in termini di anni pesati per la qualità di vita nei pazienti con SC moderato-severo. Gli effetti benefici della CRT sono stati ampiamente dimostrati in pazienti in classe NYHA II-IV37,39,40,254-266, mentre esistono evidenze piuttosto limitate sul suo beneficio nei pazienti in classe funzionale NYHA I e con cardiomiopatia ischemica^{40,265}. Lo studio MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation with Cardiac Resynchronization Therapy)²⁶⁵ ha arruolato 1820 pazienti, di cui 265 (7.8%) erano in classe NYHA I e presentavano cardiomiopatia ischemica. Ad un follow-up di 7 anni, il sottogruppo di pazienti con BBS, in classe funzionale NYHA I e con cardiomiopatia ischemica ha mostrato una tendenza non significativa verso un minor rischio di morte da ogni causa [rischio relativo 0.66, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.30-1.42; p=0.29]. Pertanto, le attuali raccomandazioni per la CRT sono applicabili a tutti i pazienti in classe funzionale NYHA II-IV di qualsiasi eziologia.

Gli studi MUSTIC (MUltisite STimulation In Cardiomyopathies)^{256,257}, MIRACLE (Multicenter Insync RAndomized Clinical Evaluation), PATH-CHF I e II (PAcing THerapies in Congestive Heart Failure)^{58,254,255,259}, COMPANION (COmparison of Medical therapy, PAcing aNd defibrillatION)²⁶⁰ e CARE-HF (CArdiac REsynchronization in Heart Failure)^{39,261} hanno confrontato I'effetto della CRT vs la terapia medica ottimizzata secondo le linee guida in pazienti in classe funzionale NYHA III o IV, mentre la maggior parte degli studi più recenti hanno confrontato CRT-D vs ICD in aggiunta alla terapia medica ottimale in pazienti in classe funzionale NYHA II^{37,40,262-266}. Solamente pochi studi hanno confrontato la CRT con pacemaker (CRT-P) vs la stimolazione covenzionale^{190,267,268}. Nella maggior parte degli studi sulla CRT sono stati arruolati pazienti con valori di

FEVS ≤35%, mentre nel MADIT-CRT⁴⁰ e nel RAFT (Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial)³⁷ era stata considerata una FEVS ≤30% e nel REVERSE (REsynchronization reVErses Remodelling in Systolic left vEntricular dysfunction)²⁶² una FEVS ≤40%. È stato invece randomizzato un numero relativamente limitato di pazienti con FEVS compresa tra 35-40%, anche se dai risultati di una metanalisi di dati individuali non è emersa una riduzione degli effetti della CRT in questo gruppo di pazienti³³.

Non tutti i pazienti rispondono positivamente alla CRT. Diverse caratteristiche sono predittive di una riduzione del volume ventricolare (rimodellamento inverso) e di un miglioramento della morbilità e mortalità. La durata del ORS è un fattore predittivo della risposta alla CRT ed è stata adottata quale criterio di inclusione in tutti gli studi randomizzati (per i criteri ECG di BBS e BBD vedi Tabella 1 dell'Addenda online), ma anche la morfologia del ORS è stata associata ad una risposta positiva alla CRT. Alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti con QRS a morfologia tipo BBS presentano più frequentemente una migliore risposta alla CRT, mentre in quelli con morfologia tipo non BBS i dati rimangono incerti. Nella metanalisi di Sipahi et al.^{269,270}, nella quale erano stati inclusi 33 trial clinici che avevano valutato l'effetto della morfologia del QRS sulla CRT, solamente quattro studi (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT e RAFT) hanno riportato l'outcome in base alla morfologia del QRS. Nel valutare l'effetto della CRT sugli eventi clinici avversi compositi in 3349 pazienti con BBS in condizioni basali, è stata osservata una riduzione del rischio del 36% con l'impiego della CRT (rischio relativo 0.64, IC 95% 0.52-0.77; p<0.00001). Tuttavia, tale beneficio non è stato riscontrato nei pazienti con disturbi della conduzione con morfologia del QRS tipo non BBS (rischio relativo 0.97, IC 95% 0.82-1.15; p<0.75). Quando l'analisi è stata limitata agli studi che non prevedevano la terapia con ICD (CARE-HF e COMPANION), il beneficio della CRT è stato di nuovo osservato unicamente nei pazienti con BBS (p<0.000001). In una metanalisi che non comprendeva gli studi COMPANION e MADIT-CRT, la presenza di BBS non è risultata un fattore predittivo di mortalità, contrariamente alla durata del QRS²⁶⁶. In una recente metanalisi di ampie dimensioni nella quale sono stati inclusi cinque RCT (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT, RAFT e REVERSE) per un totale di 6523 partecipanti (di cui 1766 con QRS a morfologia tipo non BBS), la CRT non è risultata associata ad una riduzione della mortalità e/o delle ospedalizzazioni per SC nei pazienti con QRS a morfologia tipo non BBS (HR 0.99, IC 95% 0.82-1.2)²⁷¹. In considerazione del fatto che nella maggior parte degli studi e delle analisi posthoc sull'effetto favorevole della morfologia del QRS nella CRT i pazienti sono stati aggregati nella categoria non BBS, non è possibile fornire una specifica raccomandazione per la CRT nei pazienti che presentano disturbi diffusi della conduzione intraventricolare e BBD²⁷²⁻²⁷⁷. I pazienti con BBD non traggono alcun beneficio dalla CRT²⁷⁸ a meno che non presentino un cosiddetto "BBS mascherato" all'ECG²⁷⁷, caratterizzato da un un'onda R ampia, "slurred" e talvolta "notched" nelle derivazioni I e aVL, unitamente a deviazione assiale sinistra. In questi pazienti è di cruciale importanza il corretto posizionamento dell'elettrocatetere in ventricolo sinistro.

Un'importante acquisizione recente riguarda il possibile ruolo svolto dal prolungamento dell'intervallo PR nei pazienti affetti da SC con QRS a morfologia tipo non BBS. Alcuni studi monocentrici e due analisi post-hoc di ampi RCT

(COMPANION e MADIT-CRT) hanno evidenziato un potenziale beneficio dell'impianto di dispositivo per CRT in questa categoria di pazienti^{244,279,280}. Nel MADIT-CRT, il sottogruppo di pazienti con QRS a morfologia tipo non BBS che mostravano un prolungamento dell'intervallo PR hanno tratto beneficio dalla CRT-D, con una riduzione del rischio di SC o morte del 73% e una riduzione del rischio di morte per tutte le cause dell'81% rispetto alla terapia con solo ICD²⁷⁹. Nei pazienti non BBS con intervallo PR normale, la CRT-D è risultata associata ad una tendenza verso un aumento del rischio di SC o morte e ad una mortalità di oltre 2 volte superiore rispetto alla terapia con ICD, stando ad indicare una significativa interazione bidirezionale. Ciononostante, i dati sono ancora insufficienti per poter fornire una raccomandazione²⁷⁹.

I risultati degli studi MADIT-CRT, REVERSE e RAFT indicano che la CRT possa verosimilmente esercitare effetti positivi in tutti i pazienti con BBS, indipendentemente dalla durata del QRS, e che non può essere identificato in maniera precisa un valore soglia della durata del QRS in base al quale escludere i pazienti che verosimilmente non risponderanno alla CRT^{272,273,275}. Viceversa, i benefici della CRT nei pazienti con morfologia tipo non BBS sono evidenti soprattutto in quelli con una durata del QRS ≥150 ms. Da sottolineare tuttavia, come documentato nello studio MADIT-CRT a lungo termine e nel RAFT, che il beneficio nei pazienti con QRS <150 ms i è osservato più tardivamente nel corso del follow-up^{265,273}.

Lo studio Echo-CRT (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy) ha evidenziato un possibile effetto nocivo della CRT quando sono state utilizzate le misure ecocardiografiche di dissincronia meccanica al basale in pazienti con durata del QRS <130 ms^{264,281}. Pertanto, la selezione dei pazienti candidabili a CRT basata esclusivamente sull'uso dei dati di imaging cardiaco è fortemente sconsigliata nei pazienti con il cosiddetto QRS "stretto" (inferiore cioè a 130 ms).

I dati individuali aggregati derivati da tre studi di confronto tra CRT-D vs ICD, che hanno arruolato prevalentemente pazienti con SC in classe NYHA II, hanno mostrato che le donne sembrano rispondere meglio alla CRT rispetto agli uomini²⁸². Nella metanalisi di dati individuali della US Food and Drug Administration, Zusterzeel et al.²⁸³ hanno rilevato una maggiore differenza nel gruppo di pazienti con BBS e QRS di 130-149 ms. nell'ambito del quale le donne hanno mostrato una riduzione del rischio di SC o morte del 76% [differenza assoluta tra CRT-D vs ICD del 23% (HR 0.24, IC 95% 0.11-0.53; p<0.001)] e una riduzione della sola mortalità del 76% [differenza assoluta del 9% (HR 0.24, IC 95% 0.06-0.89; p=0.03)], mentre non è stato osservato alcun beneficio significativo negli uomini nel rischio di SC o morte [differenza assoluta del 4% (HR 0.85, IC 95% 0.60-1.21; p=0.38)] o nella sola mortalità [differenza assoluta del 2% (HR 0.86, IC 95% 0.49-1.52; p=0.60)]. Una possibile spiegazione del maggior beneficio conferito dalla CRT nelle donne è stata attribuita alla differenza nelle dimensioni del ventricolo sinistro tra i due sessi, in quanto tali differenze sesso-specifiche nella risposta alla CRT non risultano più rilevabili qualora la durata del QRS venga normalizzata per il volume telediastolico VS²⁸⁴. Recentemente, modelli computerizzati hanno confermato che gran parte delle differenze tra uomini e donne nella durata del QRS è imputabile alle diverse dimensioni del ventricolo sinistro, fornendo una possibile spiegazione meccanicistica per la differente risposta alla CRT nei due sessi^{285,286}. Le simulazioni che tengono conto delle minori dimensioni cavitarie sinistre nei pazienti di sesso femminile sottoposti a CRT stimano delle soglie di durata del QRS inferiori di 9-13 ms nelle donne. Come per altri parametri ECG (es. durata del QT e del QT corretto), è ipotizzabile che anche la durata del QRS sia variabile in funzione del sesso.

Negli studi condotti fino ad oggi sulla CRT non sono stati definiti e riportati in maniera univoca i criteri ECG per l'individuazione di disturbi della conduzione intraventricolare, BBS e non BBS^{287,288}, né la modalità di misurazione del QRS (automatica o manuale, apparecchio di registrazione dell'ECG). Tuttavia, la selezione dei criteri ECG sembra influenzare gli endpoint "hard"²⁸⁷⁻²⁹⁰, così come la modalità di registrazione dell'ECG e la casa produttrice dell'apparecchio ECG sembrano in qualche modo incidere sulla misurazione automatica della durata del QRS.

Raccomandazioni per la terapia di resincronizzazione cardiaca nei pazienti in ritmo sinusale

Classica III. III. h

Raccomandazioni	Classea	Livellob
QRS a morfologia tipo BBS		
La CRT è raccomandata per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una FEVS ≤35% e una durata del QRS ≥150 ms a morfologia tipo BBS nonostante OMT ^{37,39,40,254-266,283,284} .	ı	Α
La CRT deve essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una FEVS ≤35% e una durata del QRS di 130-149 ms a morfologia tipo BBS nonostante OMT ^{37,39,40,254-266,283,284} .	lla	В
QRS a morfologia tipo non BBS		
La CRT deve essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una FEVS ≤35% e una durata del QRS ≥150 ms a morfologia tipo non BBS nonostante OMT³7,39,40,254-266,283,284.	lla	В
La CRT può essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una FEVS ≤35% e una durata del QRS di 130-149 ms a morfologia tipo non BBS nonostante OMT ^{273-278,281} .	llb	В
Durata del QRS		
La CRT non è indicata nei pazienti con SC e una durata del QRS <130 ms che non hanno un'indicazione a stimolazione VD.	III	Α
BBS, blocco di branca sinistra; CRT, terapia di res	incronizza	zione car-

BBS, blocco di branca sinistra; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; OMT, terapia medica ottimale; RS, ritmo sinusale; SC, scompenso cardiaco; VD, ventricolare destra.

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

Infine, la CRT viene presa in considerazione anche nei pazienti in terapia medica ottimale (OMT) con beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti recettoriali dell'angiotensina e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi. Tuttavia, in uno studio è stata sollevata la guestione sulla tempistica più appropriata della CRT, tenuto conto che l'efficacia della terapia medica può essere limitata nei pazienti con BBS, suggerendo di considerare tempestivamente il ricorso alla CRT²⁹¹. Inoltre, sebbene la pratica clinica quotidiana sia a sostegno del trattamento con sacubitril/valsartan, ivabradina e inibitori del cotrasportatore sodio-alucosio di tipo 2, occorre sottolineare che negli studi storici che hanno documentato l'efficacia di tali farmaci, solo un numero estremamente limitato di pazienti aveva un'indicazione alla CRT. Pertanto, non esistono al momento solide evidenze per raccomandare tassativamente l'utilizzo di questi farmaci prima di prendere in considerazione la CRT²⁹²⁻²⁹⁵.

6.3 Pazienti con fibrillazione atriale

Questa sezione riguarda le indicazioni alla CRT nei pazienti con FA permanente o FA persistente non candidabili all'intervento di ablazione della FA o nei quali tale intervento non abbia avuto successo. È stato documentato che, in pazienti selezionati, l'ablazione della FA determina un miglioramento della FEVS e una riduzione delle ospedalizzazioni per SC. In particolare, l'ablazione della FA è raccomandata per il ripristino della funzionalità VS nei pazienti con FA ad alto rischio di sviluppare cardiomiopatia tachiaritmica, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomatologia²⁹⁶. Pertanto la CRT deve essere presa in considerazione in quei pazienti con FA persistente e HFrEF che non possono essere sottoposti a procedura ablativa o che rifiutano l'intervento. Per le indicazioni alla terapia per il controllo della freguenza e in particolare per l'ablazione della giunzione AV si rimanda alle linee guida ESC per il trattamento della FA²⁹⁶.

6.3.1 Pazienti con fibrillazione atriale e scompenso cardiaco candidabili a terapia di resincronizzazione cardiaca

Un fattore determinante per il successo della CRT è l'erogazione efficace di una stimolazione biventricolare ed un aspetto particolare da tenere presente nei pazienti con FA è la presenza di un ritmo irregolare e di una frequenza ventricolare rapida che può interferire con un'adeguata erogazione della stimolazione biventricolare. La FA può portare ad una perdita di cattura biventricolare generando battiti spontanei, di fusione o pseudo-fusione. In due terzi dei pazienti con FA persistente o permanente non è possibile raggiungere elevate percentuali di stimolazione biventricolare²⁹⁷.

I dati di ampi registri mostrano che i pazienti con FA sottoposti a CRT hanno un aumentato rischio di mortalità anche dopo aggiustamento per diverse variabili cliniche²⁹⁷⁻²⁹⁹. Nella maggior parte dei pazienti con FA con conduzione AV integra può essere ottenuta un'adeguata stimolazione biventricolare solo ricorrendo all'ablazione della giunzione AV³⁰⁰⁻³⁰². In un sottostudio del trial RAFT³⁰⁰, la sola CRT non associata ad ablazione della giunzione AV non ha conferito alcun beneficio relativamente all'endpoint composito di morte o ospedalizzazione per SC; inoltre, solo nel 47% dei pazienti è stata raggiunta una cattura biventricolare >90%. La decisione di eseguire l'ablazione della giunzione AV è tuttora oggetto di dibattito, anche se nella maggior parte degli

studi è risultata associata ad un miglioramento della funzione VS, della capacità funzionale, della capacità di esercizio e della sopravvivenza (di entità analoga a quella dei pazienti in RS)³⁰¹. In uno studio di Gasparini et al.³⁰² è stata confrontata la mortalità totale di 443 pazienti con FA sottoposti ad ablazione della giunzione AV (n = 443) e di 895 pazienti con FA sottoposti a terapia per il controllo della frequenza con la mortalità di 6046 pazienti in RS. La sopravvivenza a lungo termine dopo CRT nei pazienti con FA sottoposti ad ablazione della giunzione AV è risultata simile a quella osservata nei pazienti in RS (HR 0.93), mentre la mortalità è risultata più elevata nei pazienti con FA in terapia medica per il controllo della freguenza (HR 1.52). I beta-bloccanti sono i farmaci per il controllo della freguenza più comunemente utilizzati nei pazienti con FA, ma per quanto sicuri anche nel contesto della FA associata a HFrEF, non sempre conferiscono lo stesso beneficio osservato nei pazienti in RS³⁰³ e il rapporto rischio/beneficio può essere influenzato da altre comorbilità cardiovascolari^{304,305}. In una revisione sistematica e in una metanalisi³⁰⁶, nei pazienti sottoposti ad ablazione della giunzione AV, rispetto a quelli non sottoposti all'intervento, è stata documentata una riduzione della mortalità del 37% e del tasso di mancata risposta alla CRT del 59% nei pazienti con stimolazione biventricolare <90%; al contrario, nessun beneficio è stato rilevato in quelli con stimolazione biventricolare ≥90%. Anche nello studio di Tolosana et al. è stata riportata un'analoga percentuale di risposta alla CRT (definita da una diminuzione del volume telesistolico ≥10%) nei pazienti con FA trattati con ablazione della giunzione AV o con farmaci per il controllo della frequenza e nei pazienti in RS che avevano ricevuto un'adequata stimolazione biventricolare (97%, 94% e 97%, rispettivamente)307. Da sottolineare che, laddove sia stata ottenuta un'adequata stimolazione biventricolare mediante ablazione (97%) o terapia farmacologica (94%), l'ablazione della giunzione AV non ha determinato un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con FA trattati con CRT rispetto a quelli trattati con farmaci per il controllo della frequenza³⁰⁸.

In conclusione, nonostante le deboli evidenze dovute alla mancanza di ampi studi randomizzati, l'opinione prevalente degli esperti è a favore dell'utilità della CRT nei pazienti con FA permanente in classe NYHA III e IV con indicazioni analoghe a quelle previste per i pazienti in RS, a condizione che nei pazienti con una cattura biventricolare incompleta (<90-95%) dovuta alla presenza di FA venga associata l'ablazione della giunzione AV (Figura 9). Tuttavia, è da tenere presente che la perdita di cattura biventricolare può essere ascrivibile anche ad altre cause, come frequenti battiti ventricolari prematuri, che potrebbero quindi necessitare di trattamento (mediante terapia farmacologica o ablazione) prima di prendere in considerazione l'ablazione della giunzione AV. È importante rammentare che la valutazione della percentuale di stimolazione biventricolare deriva principalmente dai relativi dati memorizzati dal dispositivo, che non riflettono esattamente la percentuale di cattura biventricolare effettiva. Il monitoraggio ECG Holter può essere di aiuto nel valutare l'effettiva percentuale di cattura biventricolare 309,310. È stato sviluppato un nuovo algoritmo in grado di valutare in maniera continuativa l'effettiva stimolazione biventricolare³¹¹.

Per i pazienti con FA permanente non esistono dati che indichino una diversa entità di risposta alla CRT in base alla morfologia del QRS o ad un cut-off di durata del QRS di 150 ms.

È importante ricordare che sono disponibili solamente pochi dati per i pazienti in classe NYHA II.

6.3.2 Pazienti con frequenza cardiaca non controllata candidati ad ablazione della giunzione atrioventricolare (indipendentemente dalla durata del QRS)

L'ablazione della giunzione AV deve essere presa in considerazione per il controllo della frequenza cardiaca nei pazienti che non rispondono o sono intolleranti alla terapia intensiva di controllo della frequenza e del ritmo, o che non sono eleggibili ad ablazione della FA, avendo la consapevolezza che tali pazienti saranno destinati a diventare pacemaker-dipendenti²⁹⁶. In particolare, l'ablazione della giunzione AV combinata con la CRT può essere preferibile all'ablazione della FA nei pazienti con FA permanente e sintomi severi che sono andati incontro almeno una volta ad ospedalizzazione per SC²⁹⁶.

In pazienti selezionati, l'ablazione della giunzione AV e la stimolazione permanente dell'apice VD consente di ottenere un controllo della frequenza altamente efficace con normalizzazione della risposta ventricolare in presenza di FA, nonché di migliorare la sintomatologia¹⁹². Uno studio di ampie dimensioni con un gruppo di controllo "propensity score matched" ¹⁹⁴ ha dimostrato una riduzione della mortalità totale del 53% nei pazienti sottoposti ad ablazione della giunzione AV rispetto a quelli in terapia farmacologica per il controllo della frequenza, portando ad una raccomandazione di classe la nelle linee guida ESC 2020 sulla FA²⁹⁶.

Di contro, la stimolazione VD può avere effetti negativi inducendo dissincronia VS in circa il 50% dei pazienti³¹², il che può comportare in alcuni casi un aggravamento dei sintomi di SC. Nella maggior parte dei pazienti, l'ablazione della giunzione AV determina un miglioramento della FEVS anche nel contesto della stimolazione apicale VD in conseguenza degli effetti positivi sulla disfunzione VS indotta dalla tachiaritmia che è spesso presente in questi pazienti. La CRT può contribuire a prevenire la dissincronia VS indotta dalla stimolazione VD. Nello studio APAF (Ablate and Pace in Atrial Fibrillation)313, trial multicentrico, randomizzato, prospettico condotto in 186 pazienti sottoposti ad impianto di dispositivo per CRT o per stimolazione VD seguito da ablazione della giunzione AV, ad un follow-up mediano di 20 mesi la CRT ha determinato una riduzione significativa del 63% dell'endpoint primario composito di morte per SC, ospedalizzazione per SC o aggravamento dello SC. Gli effetti benefici della CRT sono stati riscontrati in maniera analoga sia nei pazienti con FE ≤35%, in classe NYHA ≥III e una durata del QRS ≥120 ms, sia in pazienti con FE >35%, in classe NYHA <III o con QRS stretto. Rispetto al gruppo sottoposto a stimolazione VD, la percentuale di responder è aumentata dal 63% all'83% (p=0.003)314. In una metanalisi che ha incluso 5 studi per un numero complessivo di 696 pazienti è stata documentata una riduzione del tasso di ospedalizzazione per SC del 62% e un lieve miglioramento della FEVS rispetto alla stimolazione VD, ma non sono stati osservati benefici in termini di distanza percorsa al test del cammino dei 6 min e di qualità della vita valutata mediante il questionario Minnesota Living with Heart Failure³¹⁵. Nell'RCT APAF-CRT, 102 pazienti anziani (età media 72 anni) con FA permanente, QRS stretto (≤110 ms) e almeno un'ospedaliz-

zazione per SC nell'anno precedente sono stati randomizzati ad ablazione della giunzione AV e CRT o a terapia farmacologica per il controllo della freguenza¹⁹⁵. Ad un follow-up mediano di 16 mesi, l'outcome composito primario di morte per SC, ospedalizzazione per SC o aggravamento dello SC si era verificato in 10 pazienti (20%) del braccio ablazione più CRT e in 20 pazienti (38%) del braccio in terapia farmacologica (HR 0.38: p=0.013). Tali risultati sono stati prevalentemente determinati da una riduzione delle ospedalizzazioni per SC, con un HR di 0.18 (p=0.01) nei pazienti con FEVS ≤35% e un HR di 0.62 (p=0.36) in quelli con FEVS >35%. Inoltre, nei pazienti sottoposti ad ablazione della giunzione AV in associazione alla CRT è stata riscontrata una riduzione del 36% dei sintomi specifici e delle limitazioni fisiche correlati alla FA ad 1 anno di follow-up (p=0.004) e, diversamente da quanto osservato per l'endpoint composito primario, il miglioramento dei sintomi è stato nettamente superiore nei pazienti con FEVS >35% (p=0.0003).

In conclusione, le evidenze derivate dai trial randomizzati dimostrano che la CRT conferisce un beneficio aggiun-

Raccomandazioni per la terapia di resincronizzazione cardiaca nei pazienti con fibrillazione atriale persistente o permanente

Raccomandazioni

Classe^a Livello^b

Naccontanuazioni	Classe	Livello	
1) Nei pazienti con SC e FA permanente candidati a CRT:			
1A) La CRT deve essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti con SC e FEVS ≤35% in classe NYHA III-IV nonostante OMT se presentano FA e una durata intrinseca del QRS ≥130 ms, a condizione che venga prevista una strategia atta a garantire la cattura biventricolare ^{302,306,307,322} .	lla	C	
1B) In caso di stimolazione biventricolare incompleta (<90-95%) dovuta a FA ad elevata risposta ventricolare deve essere eseguita anche l'ablazione della giunzione AV ²⁹⁷⁻³⁰² .	lla	В	
2) Nei pazienti con FA sintomatica e frequenza cardiaca non controllata candidati ad ablazione della giunzione AV (indipendentemente dalla durata del QRS):			
2A) La CRT è raccomandata nei pazienti con HFrEF ^{196,197,306,308} .	T	В	
2B) La CRT invece della stimolazione VD convenzionale deve essere presa in considerazione nei pazienti con HFmrEF.	lla	С	
2C) La stimolazione VD deve essere presa in considerazione nei pazienti con HFpEF ^{188,196,323} .	lla	В	
2D) La CRT può essere presa in considerazione nei pazienti con HFpEF.	IIb	С	

AV, atrioventricolare; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta (40-49%); HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (≥50%) secondo le linee guida ESC 2021 sullo SC²⁴²; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (<40%); NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; SC, scompenso cardiaco; VD, ventricolare destra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

tivo nei pazienti con ridotta FE candidati ad ablazione della giunzione AV per il controllo della frequenza allo scopo di ridurre il rischio di ospedalizzazione e migliorare la qualità di vita. Alcune evidenze depongono anche per la superiorità della CRT rispetto alla stimolazione VD nell'alleviare i sintomi, ma non nel ridurre la mortalità e il rischio di ospedalizzazione nei pazienti con funzione sistolica lievemente ridotta (Figura 9).

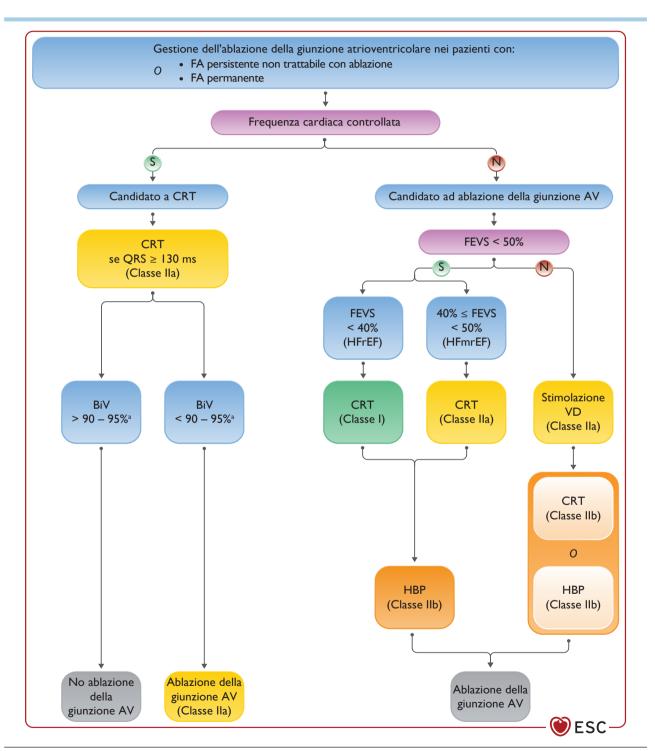


Figura 9. Indicazioni all'ablazione della giunzione atrioventricolare nei pazienti con fibrillazione atriale permanente sintomatica o con fibrillazione atriale persistente non candidabili ad ablazione della fibrillazione atriale.

AV, atrioventricolare; BiV, biventricolare; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ESC, Società Europea di Cardiologia; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HBP, stimolazione del fascio di His; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; VD, ventricolare destra.

^aA causa di una risposta ventricolare rapida.

Nota: Vedere anche le raccomandazioni delle linee guida ESC sulla FA²⁹⁶.

6.3.3 Nuove modalità emergenti di terapia di resincronizzazione cardiaca: ruolo della stimolazione del sistema di conduzione

La HBP da sola o in combinazione con la stimolazione del seno coronarico è una promettente tecnica innovativa per l'erogazione della CRT che può essere utile nei pazienti con FA candidati ad ablazione della giunzione AV^{198,199,316-318}. Rispetto alla CRT convenzionale, la CRT mediante HBP combinata con la stimolazione del seno coronarico [cosiddetta "CRT ottimizzata per la stimolazione hisiana" (HOT-CRT)] o dell'area della branca sinistra può risultare in un QRS più stretto con una morfologia dell'asse "quasi-normale", un miglioramento degli indici ecocardiografici di resincronizzazione meccanica ed un miglior outcome clinico a breve termine³¹⁹⁻³²¹. In linea generale, il potenziale beneficio della HBP dipende, più che dalla FEVS, dalla capacità di ottenere un complesso QRS stretto simile al complesso QRS nativo. Prima che tale tecnica possa essere largamente adottata saranno comunque necessarie ulteriori validazioni della sua efficacia nel contesto di ampi RCT e dovranno essere perfezionati il design dell'elettrocatetere, gli strumenti per l'impianto ed i dispositivi (vedi sezione 7).

6.4 Pazienti con pacemaker convenzionale o defibrillatore impiantabile che necessitano di upgrade a terapia di resincronizzazione cardiaca

Diversi studi hanno dimostrato che la stimolazione cronica VD si accompagna ad effetti sfavorevoli inducendo lo sviluppo di sintomi di SC ed aumentando il rischio di ospedalizzazione, che possono essere ridotti mediante una programmazione volta a promuovere la conduzione intrinseca o mediante CRT^{148,183,190,324}. In passato, il beneficio dell'upgrade a CRT è stato valutato unicamente in studi controllati osservazionali o registri³²⁵⁻³³⁹, che hanno fondamentalmente confrontato l'upgrade a CRT *de novo*, o nei primi piccoli studi osservazionali di confronto pre- vs post-CRT³⁴⁰⁻³⁴⁶ o in studi con disegno crossover³⁴⁷⁻³⁵⁰, che hanno fornito dati di outcome clinico limitati.

In una recente metanalisi di studi osservazionali, per lo più monocentrici³⁵¹, la risposta ecocardiografica e funzionale nonché il rischio di mortalità e di SC sono risultati simili nei pazienti sottoposti a CRT *de novo* o ad upgrade a CRT; tuttavia, precedenti analisi per sottogruppi di ampi studi prospettici randomizzati come il RAFT³⁷ non avevano confermato un beneficio sulla morbilità o mortalità.

L'outcome clinico è anche influenzato dalle caratteristiche cliniche dei pazienti indirizzati ad upgrade a CRT. Sulla base dei dati della European CRT Survey II³⁵², un registro ad alto volume, e delle caratteristiche cliniche riportate in studi precedenti³⁵¹, i pazienti indirizzati ad upgrade a CRT si differenziano da quelli sottoposti ad impianto *de novo* di dispositivo per CRT, in quanto di età più avanzata (anche rispetto ai pazienti arruolati negli RCT), prevalentemente di sesso maschile e con più comorbilità come FA, cardiopatia ischemica, anemia e insufficienza renale.

Tra i paesi che aderiscono all'ESC, il numero complessivo di procedure di upgrading rappresenta mediamente il 23% di tutte le procedure di impianto di dispositivo per CRT, di cui il 60% per upgrade di un dispositivo convenzionale e il 40% per upgrade di un ICD³⁵², con significative differenze regio-

nali relativamente al tipo di dispositivo impiantato, se CRT-P o CRT-D^{352,353}.

Per quanto riguarda le complicanze correlate alla procedura, alcuni studi hanno riportato un'incidenza più elevata nei pazienti sottoposti ad upgrade, compresa tra il 6.8% e il 20.9%, rispetto ai pazienti sottoposti ad impianto *de novo*^{339,354}, che tuttavia non è stata confermata in una recente analisi di dati di registro, dove l'incidenza di complicanze è risultata analoga per le due procedure³⁵². Da sottolineare tuttavia che l'82% delle procedure sono state eseguite in centri ad alto volume ed i dati sui tassi di infezione a lungo termine o sugli interventi di revisione degli elettrocateteri dopo upgrade a CRT sono scarsi^{354,355}.

Ulteriori chiarimenti su questi aspetti potranno verosimilmente essere forniti dal primo studio prospettico randomizzato, il BUDAPEST CRT Upgrade, attualmente in corso³⁵⁶.

Raccomandazione per l'upgrade da stimolazione ventricolare destra a terapia di resincronizzazione cardiaca

Raccomandazione	Classea	Livellob
L'upgrade a CRT deve essere preso in considerazione nei pazienti con pacemaker convenzionale o ICD che sviluppano successivamente SC sintomatico con FEVS ≤35% nonostante OMT e hanno una percentuale significativa ^c di stimolazione VD ^{37,148,185,190,324-352} .	lla	В

CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, defibrillatore impiantabile; OMT, terapia medica ottimale; SC, scompenso cardiaco; VD, ventricolare destra.
^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Dati derivati da studi osservazionali indicano una percentuale del 20% di stimolazione VD come limite al di sopra del quale prendere in considerazione l'upgrade nei pazienti che sviluppano SC, ma di fatto non esistono evidenze che definiscano chiaramente il limite al di sotto del quale la stimolazione VD possa essere considerata sicura e al di sopra del quale debba essere considerata nociva.

6.5 La stimolazione nei pazienti con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra e indicazione convenzionale a stimolazione antibradicardica

Tre studi randomizzati hanno dimostrato la superiorità della stimolazione biventricolare rispetto a quella VD in pazienti con disfunzione sistolica moderato-severa con indicazione a stimolazione antibradicardia allo scopo di migliorare la qualità di vita, la classe NYHA e la risposta ecocardiografica 190,357,358. Nello studio BLOCK HF (Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block)⁶⁹¹, i pazienti con malattia del NAV e indicazione ad impianto di pacemaker con FE lievemente ridotta (<50% secondo i criteri di inclusione, FE media del 42.9% nel gruppo pacemaker) sono stati randomizzati a stimolazione biventricolare o VD con o senza ICD¹⁹⁰. Ad un follow-up medio di 37 mesi, l'endpoint primario (un composito rappresentato da un aumento del volume telesistolico VS ≥15%, eventi di SC o mortalità) è risultato significativamente migliorato nei pazienti allocati a CRT. I pazienti con disfunzione sistolica nei quali si prevede un'elevata percentuale di stimolazione VD mostrano un'elevata risposta alla CRT. Stando ai dati dello studio MOST (MOde Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction)¹83, una stimolazione VD ≥40% si associa ad aumentato rischio di ospedalizzazione per SC o FA.

I dati sui benefici della CRT nei pazienti con FE normale o preservata sono contrastanti relativamente al rischio di ospedalizzazione, mentre non sono stati dimostrati effetti favorevoli sulla mortalità^{166,268,323,359}. Tuttavia, la stimolazione biventricolare si è dimostrata in grado di prevenire il rimodellamento avverso associato alla stimolazione VD, specialmente durante follow-up a lungo termine^{323,359,360}. In uno studio monocentrico, una stimolazione VD >20% è risultata associata ad effetti deleteri sul rimodellamento VS in una popolazione di pazienti con BAV e FEVS preservata¹⁸⁸. Nel valutare l'opportunità dell'impianto di dispositivo per CRT occorre tenere conto anche della fragilità, in considerazione dei costi più elevati e dell'alto tasso di complicanze della procedura.

Raccomandazione per i pazienti con scompenso cardiaco e blocco atrioventricolare

Raccomandazione	Classea	Livellob
La CRT, piuttosto che la stimolazione VD, è raccomandata, indipendentemente dalla classe NYHA, per ridurre la morbilità nei pazienti con HFrEF (<40%) che hanno un'indicazione a stimolazione ventricolare e BAV di grado avanzato, inclusi quelli con FA ^{183,190,196,268,313,323,357-359,361,362} .	ı	Α

BAV, blocco atrioventricolare; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FA, fibrillazione atriale; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (<40%) secondo le linee guida ESC 2021 sullo SC²⁴²; NYHA, New York Heart Association; SC, scompenso cardiaco; VD. ventricolare destra.

6.6 Beneficio dell'impianto di defibrillatore nei pazienti con indicazione alla terapia di resincronizzazione cardiaca

Il beneficio della CRT-D rispetto alla CRT-P in termini di mortalità è tuttora da definire chiaramente, dato che non esistono RCT che abbiano posto a confronto diretto i due trattamenti. Se da un lato la CRT-D può contribuire a migliorare ulteriormente la sopravvivenza riducendo il rischio di morte aritmica, dall'altro comporta rischi specifici correlati all'uso dell'ICD, come il malfunzionamento dei cateteri o shock inappropriati, così come costi più elevati.

Lo studio COMPANION, seppure sia l'unico trial che abbia randomizzato i pazienti a CRT-P o CRT-D, è stato in realtà disegnato per valutare gli effetti della CRT rispetto all'OMT²⁶⁰ e non per confrontare le due tipologie di CRT. La CRT-P è risultata associata a una riduzione del rischio di morte per tutte le cause ai margini della significatività (HR 0.76, IC 95% 0.58-1.01; p=0.06), contro una riduzione significativa del 36% ottenuta mediante CRT-D (HR 0.64, IC 95% 0.48-0.86; p=0.004). All'analisi della mortalità per specifiche cause, la CRT-D è risultata associata ad una significativa riduzione della MCI (HR 0.44, IC 95% 0.23-0.86; p=0.02) rispetto alla CRT-P (HR 1.21, IC 95% 0.7-2.07; p=0.50)³⁶³.

Tuttavia, nello studio di estensione del CARE-HF, la CRT-P da sola ha determinato una riduzione del rischio di morte improvvisa del 5.6%²⁶¹. In linea con questi risultati, le analisi per sottogruppi degli RCT condotti in popolazioni affette da SC lievemente sintomatico hanno evidenziato in maniera univoca una riduzione delle aritmie ventricolari con l'utilizzo della CRT³⁶⁴⁻³⁶⁸. Tale effetto è stato osservato soprattutto nei

responder alla CRT, lasciando intendere che la riduzione del rischio di MCI è correlata all'entità del rimodellamento inverso VS conseguita con la CRT.

In merito a questa tematica, alcune metanalisi sono giunte a conclusioni diverse. Nello studio di Al-Majed et al.³⁶⁹, il beneficio conferito dalla CRT sulla sopravvivenza era in gran parte dovuto ad una riduzione della mortalità correlata allo SC. laddove non è stata riscontrata alcuna riduzione della MCI. Nello studio di Lam et al.370 è stata dimostrata una significativa riduzione della mortalità nei pazienti sottoposti a CRT-D rispetto ai pazienti trattati con sola terapia medica [odds ratio (OR) 0.57, IC 95% 0.40-0.80], ma non rispetto ai pazienti sottoposti ad impianto di ICD senza CRT (OR 0.82. IC 95% 0.57-1.18) o a CRT-P (OR 0.85, IC 95% 0.60-1.22). Tuttavia, più di recente, in una network metanalisi che ha incluso 13 studi randomizzati per un totale di oltre 12000 pazienti, la CRT-D è risultata associata ad una riduzione della mortalità totale del 19% (IC 95% 1-33% all'analisi non aggiustata) rispetto alla CRT-P²⁷⁵.

Alcuni recenti studi osservazionali di ampie dimensioni hanno evidenziato l'importanza dell'eziologia dello SC nella valutazione dei potenziali benefici della CRT-D rispetto alla CRT-P³⁷¹⁻³⁷³, documentando una significativa riduzione della mortalità da ogni causa con l'utilizzo della CRT-D rispetto alla CRT-P nei pazienti con cardiomiopatia ischemica. Questo effetto positivo non è stato tuttavia riscontrato nei pazienti con cardiomiopatia ad eziologia non ischemica.

Tali risultati sono in linea con quelli dello studio DANISH (Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality) che ha randomizzato 1116 pazienti con SC e cardiomiopatia ad eziologia non ischemica ad impianto profilattico di ICD per la prevenzione primaria o a sola terapia standard in associazione anche alla CRT nel 58% dei pazienti di ciascun gruppo³⁷⁴. All'analisi per sottogruppi, la CRT-D non si è dimostrata superiore alla CRT-P nel ridurre l'outcome primario di mortalità per tutte le cause (HR 0.91, IC 95% 0.64-1.29; p=0.59) ad un follow-up mediano di 67.6 mesi. Tuttavia, in un ampio registro multicentrico di oltre 50000 pazienti, la CRT-D è risultata associata a una mortalità osservata significativamente inferiore³⁷⁵. Analoghi risultati sono stati riportati in una recente coorte "propensity-matched" in cui la CRT-D ha determinato una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause rispetto alla CRT-P in pazienti con SC ad eziologia sia ischemica che non ischemica di età <75 anni³⁷⁶. Inoltre, nello studio CeRtiTuDe Cohort³⁷⁷ è stato dimostrato un aumento della sopravvivenza con l'utilizzo della CRT-D vs CRT-P, derivato prevalentemente da una riduzione delle morti non improvvise. In un registro italiano multicentrico sulla CRT, l'assenza di ICD è risultata l'unico fattore predittivo indipendente di mortalità³⁷⁸. Gli studi sopramenzionati sono tutti limitati da un disegno osservazionale e nuove importanti informazioni sono attese da uno studio randomizzato in corso, il RESET-CRT (Re-evaluation of Optimal Re-synchronisation Therapy in Patients with Chronic Heart Failure; ClinicalTrials.gov NCT03494933).

In conclusione, in mancanza di studi prospettici randomizzati, i dati disponibili non sono sufficienti per sancire inequivocabilmente la superiorità della CRT-D rispetto alla CRT-P. Ciononostante, è importante tenere presente che gli studi sulla CRT condotti nel contesto dello SC lieve hanno quasi esclusivamente incluso pazienti portatori di ICD^{37,40,262} e che il beneficio sulla sopravvivenza della CRT senza ICD è tuttora

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

incerto in questa particolare popolazione. Inoltre, i dati osservazionali indicano che la CRT-D si associa ad effetti favorevoli sulla sopravvivenza nei pazienti con cardiomiopatia ischemica, mentre non è stato documentato un chiaro beneficio in quelli con cardiomiopatia ad eziologia non ischemica.

Un maggiore potere predittivo riguardo al rischio di aritmie ventricolari può essere ottenuto mediante la caratterizzazione del tessuto cicatriziale alla RMC con contrasto^{379,380}. Nel discutere la migliore opzione di trattamento tra CRT-D e CRT-P, è estremamente importante tenere in considerazione i fattori predittivi generali dell'efficacia dell'ICD, quali l'età e le comorbilità associate ad un rischio di mortalità che può concorrere alla morte aritmica improvvisa. In definitiva, l'aggiunta dell'ICD alla CRT deve essere presa in considerazione soprattutto nei pazienti più giovani con una buona prognosi di sopravvivenza, affetti da cardiomiopatia ad eziologia ischemica e che presentano un profilo di comorbilità favorevole o fibrosi miocardica (Figura 10). Inoltre, il beneficio dell'ICD dipende dal bilancio tra rischio di MCI e rischio di mortalità per altre cause, nonché dalle comorbilità. In linea generale, l'incidenza di morte aritmica improvvisa in prevenzione primaria sembra essere in diminuzione (1%/anno).

In ragione della complessità della questione e della mancanza di chiare evidenze, è estremamente importante che la scelta tra CRT-P e CRT-D avvenga attraverso un processo decisionale condiviso tra paziente e clinico, che tenga conto dei dati medici e dei valori del paziente.

Raccomandazioni per la terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore

Raccomandazioni	Classea	Livellob
La CRT-D è raccomandata nei pazienti candidati ad impianto di ICD che hanno un'indicazione alla CRT ^{260,369,370,381} .	1	Α
La CRT-D deve essere presa in considerazione nei pazienti candidati a CRT dopo averne valutato il rischio individuale e adottando un processo decisionale condiviso ^{382,383} .	lla	В

CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; CRT-D, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore; ICD, defibrillatore impiantabile.
^aClasse della raccomandazione.

6.7 Fattori che condizionano l'efficacia della terapia di resincronizzazione cardiaca: ruolo delle tecniche di imaging

Il ruolo dell'imaging cardiaco nella selezione dei pazienti con SC da candidare a CRT è stato valutato per lo più in studi osservazionali. La dissincronia cardiaca³⁸⁴⁻³⁸⁶, le cicatrici miocardiche^{387,388} e il sito dell'ultima attivazione del ventricolo sinistro rispetto alla posizione dell'elettrocatetere^{389,390} sono tutti fattori che sono stati associati alla risposta alla CRT. La FEVS è l'unico parametro incluso nelle linee guida per la selezione dei pazienti da indirizzare a CRT ed è fondamentale per definire il tipo di SC (HFrEF se <40%, HFmrEF se 40-49% e HFpEF se ≥50%)²⁴². L'ecocardiografia è la tecnica di imaging di prima scelta per la valutazione della FEVS; tuttavia, quando non sia possibile procedere alla somministrazione per via endovenosa del mezzo di contrasto o quando la finestra acustica non consenta un'accurata valutazione della FEVS, deve essere presa in considerazione la RMC o l'imaging nucleare²⁴². Lo strain ima-

ging (utilizzando l'ecocardiografia o la RMC) per la guantificazione della funzione sistolica VS ha dimostrato avere un valore prognostico incrementale nello SC e consente di valutare la dissincronia meccanica del ventricolo sinistro^{384,391-393}. La RMC con tecniche di LGE (in grado di evidenziare la presenza di tessuto cicatriziale miocardico) fornisce la migliore risoluzione per poter differenziare la cardiomiopatia ad eziologia ischemica da quella non ischemica³⁹⁴. La localizzazione (posterolaterale) e l'estensione (transmurale vs non transmurale e percentuale di massa VS) della LGE alla RMC o mediante tecniche nucleari sono state correlate al beneficio della CRT^{380,387,395,396}. Tra i fattori associati a un limitato miglioramento dei sintomi clinici e ad una ridotta sopravvivenza dopo CRT sono stati riportati la presenza di insufficienza mitralica severa³⁹⁷, l'assenza di significativa dissincronia elettromeccanica VS^{384,385,392} e la presenza di disfunzione sistolica VD³⁹⁸. Per la valutazione della dissincronia meccanica VS sono state testate diverse tecniche di imaging, ma la maggior parte delle misure di dissincronia VS non sono state valutate in studi randomizzati che abbiano incluso pazienti con HFrEF e QRS largo³⁹⁹. La presenza di "septal flash" e "apical rocking" 400, le differenze temporali basate sullo strain radiale ed i pattern di strain longitudinale regionale^{384,392,401-403}, il mappaggio ECG invasivo e non invasivo^{385,404} e la vettorcardiografia⁴⁰⁵ sono stati proposti come nuove tecniche per predire la risposta alla CRT. Inoltre, il lavoro miocardico VS valutato con ecocardiografia speckle tracking è stato associato alla sopravvivenza nei pazienti sottoposti a CRT⁴⁰⁶. La venografia del seno coronarico viene comunemente eseguita per individuare una vena coronarica idonea per il posizionamento dell'elettrocatetere in ventricolo sinistro. I risultati degli studi randomizzati non hanno dimostrato in maniera univoca la superiorità dell'impianto del catetere in ventricolo sinistro quidato dall'imaging (valutando il tessuto cicatriziale o il sito dell'ultima attivazione) rispetto alla pratica standard^{389,390,407,408}. L'esperienza iniziale sull'uso dell'intelligenza artificiale per combinare parametri clinici, elettrici e di imaging allo scopo di definire i fenotipi di pazienti che verosimilmente trarranno beneficio dalla CRT sembra promettente, ma sono necessari ulteriori dati⁴⁰⁹.

I candidati a CRT presentano spesso insufficienza mitralica secondaria (di grado moderato-severo o severo), che si è dimostrata influire sulla sopravvivenza a lungo termine e sulla risposta alla terapia^{406,410}. La CRT determina un miglioramento dell'insufficienza mitralica in ben il 40% dei casi⁴⁰⁶, ma il 60% dei pazienti mostra una insufficienza mitralica residua significativa e, nel corso del follow-up a lungo termine, la progressione della patologia sottostante può portare ad un ulteriore deterioramento della valvola mitrale e, quindi, ad una prognosi sfavorevole. In alcuni registri, la riparazione transcatetere della valvola mitrale con tecnica "edge-to-edge" è risultata associata ad una migliore risposta alla CRT411-414. Tuttavia, in alcuni recenti RCT che hanno arruolato pazienti sintomatici con insufficienza mitralica secondaria severa nonostante terapia medica guidata dalle linee guida (compresa la CRT quando indicata) non è stato dimostrato in maniera univoca un beneficio derivante dall'intervento di riparazione transcatetere della valvola mitrale con tecnica "edge-to-edge" 415,416.

Pertanto, la selezione dei pazienti da indirizzare a CRT basata sull'imaging è limitata alla misurazione della FEVS, mentre la valutazione di altri fattori come l'estensione della cicatrice miocardica, la presenza di insufficienza mitralica o la funzione sistolica VD è importante per identificare potenziali

bLivello di evidenza.

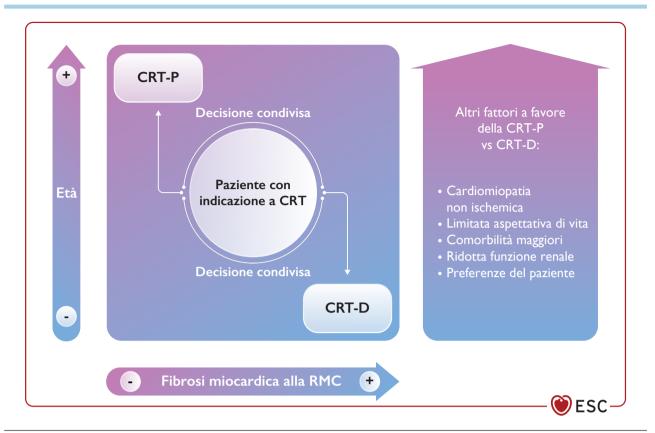


Figura 10. Caratteristiche cliniche e preferenze del paziente da tenere in considerazione nel decidere tra terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker o defibrillatore.

CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; CRT-D, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore; CRT-P, terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker; RMC, risonanza magnetica cardiovascolare.

non-responder che potrebbero necessitare di trattamenti agqiuntivi (es. intervento della valvola mitrale).

Le alternative alla stimolazione convenzionale del seno coronarico per la CRT (epicardica, endocardica) sono descritte nella sezione 6.1 dell'Addenda online.

7. STRATEGIE E SITI DI STIMOLAZIONE ALTERNATIVI

Siti alternativi di stimolazione VD (diversi dall'apice del ventricolo destro) includono il tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT), il setto VD medio e alto, il fascio di His, la regione para-hisiana e l'area della branca sinistra, che comprende la stimolazione settale VS e della branca sinistra.

7.1 Stimolazione settale

Dalle ultime linee guida ESC del 2013³³ sono stati pubblicati due studi randomizzati, i cui risultati non hanno evidenziato differenze nell'outcome clinico tra stimolazione settale e apicale nei pazienti con BAV⁴¹⁷ o sottoposti a CRT⁴¹⁸. In una metanalisi la stimolazione settale ha determinato un miglioramento ecocardiografico nei pazienti con preesistente FEVS ridotta⁴¹⁹, mentre in uno studio osservazionale è risultata associata ad un minor rischio di perforazione⁴²⁰. Tuttavia, l'effettiva stimolazione settale non è facile da ottenere né da accertare⁴²¹ e ad oggi non ne sono stati dimostrati effetti benefici

o nocivi rispetto alla stimolazione apicale su endpoint clinici di rilievo (Tabella 9 dell'Addenda online). Le evidenze disponibili non depongono a favore della raccomandazione sistematica della stimolazione settale o apicale per tutti i pazienti.

7.2 Stimolazione del fascio di His

La HBP, riportata per la prima volta nell'uomo nel 2000¹⁹⁹, sta acquisendo sempre più interesse quale modalità di stimolazione alternativa maggiormente fisiologica rispetto a quella ventricolare destra (VD). In alcuni pazienti sembrerebbe inoltre in grado di correggere il ritardo di conduzione intraventricolare, rappresentando così un'alternativa alla stimolazione biventricolare per il trattamento dello SC. L'introduzione di nuovi strumenti ha facilitato l'impianto dei cateteri in sede hisiana tanto da diventare una procedura di routine in un numero crescente di centri. La HBP può essere utilizzata al posto della stimolazione VD e biventricolare, nonché come HOT-CRT³¹⁹, che sfrutta l'effetto sinergico tra HBP e stimolazione VD, VS o biventricolare per migliorare la sincronia. Sono sempre più numerose le evidenze, per lo più derivate da studi osservazionali, che dimostrano come la HBP possa rivelarsi sicura ed efficace in questi contesti (Tabella 10 dell'Addenda online). Tuttavia, data l'assenza di RCT di ampie dimensioni e di follow-up a lungo termine⁴²², tale tecnica attualmente non ha un alto grado di raccomandazione ma in futuro, con ulteriori dati di sicurezza ed efficacia, verosimilmente la HBP assumerà un ruolo crescente nella terapia di stimolazione.

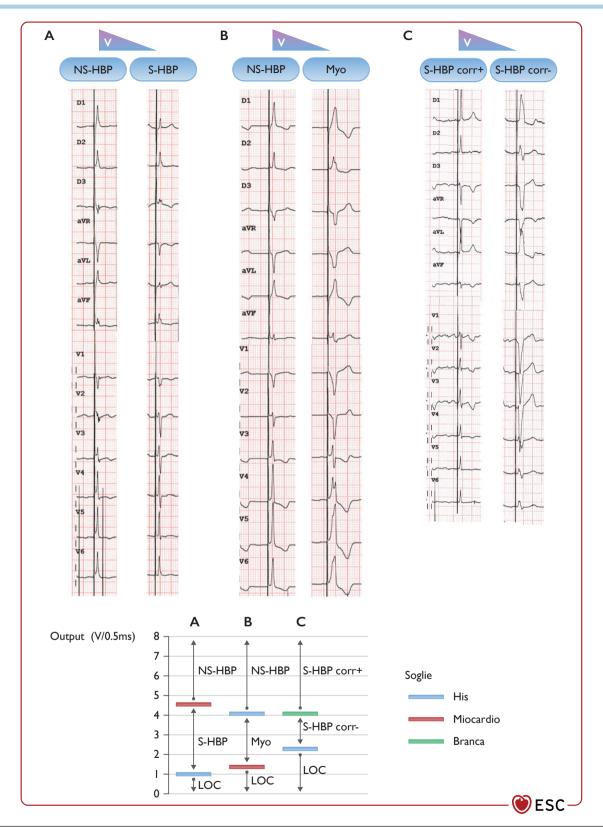


Figura 11. Tre pazienti con differenti tipi di transizione nella morfologia del QRS con stimolazione del fascio di His e con output di stimolazione decrementale. (A) Da cattura hisiana non selettiva a selettiva. Da notare la presenza di una pseudo-onda delta con cattura non selettiva e l'intervallo isoelettrico dopo lo spike di stimolazione con cattura selettiva. (B) Da cattura hisiana non selettiva a sola cattura miocardica. (C) Da cattura hisiana selettiva con correzione del blocco di branca a cattura hisiana selettiva con blocco di branca sinistra. Il grafico in basso riporta una rappresentazione schematica delle differenti soglie nei tre casi.

Corr+/corr-, con/senza correzione del blocco di branca; LOC, perdita di cattura; Myo, miocardio; NS-HBP, stimolazione non selettiva del fascio di His; S-HBP, stimolazione selettiva del fascio di His.

7.2.1 Impianto e follow-up

L'utilizzo di cateteri guida per il posizionamento degli elettrocateteri ha facilitato la procedura di impianto, con tassi di successo che superano l'80%⁴²². In un registro internazionale è stato riportato un tasso di successo dell'impianto dell'87% dopo una curva di apprendimento di 40 casi⁴²³. La HBP selettiva è facilmente riconoscibile dall'intervallo isoelettrico (che corrisponde all'intervallo HV) tra lo spike di stimolazione e l'inizio del QRS, mentre con la HBP non selettiva si osserva una pseudo-onda delta dovuta alla cattura del miocardio locale⁴²⁴. Talvolta si può osservare anche la correzione del BBB (Figura 11). È importante distinguere la HBP non selettiva dalla stimolazione para-hisiana (senza cattura del tessuto di conduzione) valutando le transizioni nella morfologia del QRS mediante una riduzione dell'energia di stimolazione erogata o mediante manovre di stimolazione⁴²⁵.

Rispetto alla stimolazione VD, nella HBP le soglie di cattura sono mediamente più elevate mentre quelle di sensing sono più basse. In un recente studio osservazionale è stato riportato un innalzamento delle soglie di cattura della HBP ad un follow-up intermedio⁴²⁶, generando motivo di preoccupazione giacché soglie di cattura più elevate comportano una minore longevità della batteria (con tassi di sostituzione del generatore a 5 anni del 9% rispetto all'1% riscontrato con la stimolazione VD)427. Le soglie di cattura della HBP dovrebbero essere configurate al momento dell'impianto al di sotto di 2.0 V/1 ms (o <2.5 V/0.4 ms) con un'ampiezza dell'onda R bipolare >2.0 mV. Le soglie di cattura si riducono man mano che l'operatore acquisisce maggiore esperienza nel riposizionare gli elettrocateteri. I problemi di sensing comprendono non solo l'undersensing ventricolare, ma anche l'oversensing dei potenziali atriali o hisiani (che può essere anche letale nei pazienti pacemaker-dipendenti).

Una stimolazione VD di backup deve essere presa in considerazione qualora l'operatore sia inesperto o quando vi siano elevate soglie di cattura o problemi di sensing nei pazienti pacemaker-dipendenti o in quelli candidati ad ablazione del NAV (nei quali sussiste il rischio di compromettere la HBP) o con BAV avanzato o infranodale. I pro e i contro al backup VD sono elencati nella Tabella 9.

In alcune casistiche è stato riportato un tasso di revisione dell'elettrocatetere a medio termine relativamente alto, pari a circa il 7%^{318,423,427,428} (fino a raggiungere anche l'11%⁴²⁶), più elevato rispetto a quello osservato per la stimolazione VD che risulta del 2-3%^{427,429}. Pertanto, è consigliabile che questi pazienti siano sottoposti a controlli almeno semestrali o a monitoraggio remoto (assicurandosi che le misurazioni automatiche della soglia di stimolazione siano le stesse di quelle determinate manualmente, in quanto a seconda della configurazione del dispositivo potrebbero non corrispondere)⁴³⁰. La programmazione del dispositivo deve tenere conto di requisiti specifici per la HBP, che sono descritti dettagliatamente in altri documenti ai quali si rimanda^{431,432}.

7.2.2 Indicazioni

7.2.2.1 STIMOLAZIONE PER BRADICARDIA

In uno studio in pazienti con BAV e FEVS normale al basale, l'incidenza di cardiomiopatia indotta dalla stimolazione VD è risultata del 12.3%, con un rischio più elevato a fronte di una percentuale di stimolazione ventricolare ≥20% (HR 6.76; p=0.002)¹⁸⁸. Ciononostante, non esistono dati a sostegno di una qualsiasi percentuale di stimolazione VD che possa essere considerata una reale soglia al di sotto della quale la stimo-

Tabella 9. Vantaggi e svantaggi di un catetere ventricolare di backup nella stimolazione del fascio di His.

Vantaggi

- Maggiore sicurezza (nel caso di perdita di cattura del catetere hisiano)
- Può essere utilizzato per il sensing (minor rischio di undersensing ventricolare e nessun rischio di oversensing hisiano o atriale)
- Programmazione dell'energia di stimolazione erogata con margini di sicurezza inferiori
- Può essere utile per ridurre la durata del QRS favorendo battiti di fusione indotti dalla stimolazione nei casi di HBP selettiva con BBD non corretto

Svantaggi

- · Costo più elevato
- Più cateteri posizionati per via transvenosa
- Rischio associato all'impianto di cateteri aggiuntivi (es. perforazione della parete ventricolare)
- Programmazione più complessa
- Uso "off-label" (l'approvazione degli enti regolatori e la compatibilità con la RM sono attualmente garantite solo per i cateteri hisiani collegati all'uscita del pacemaker per il ventricolo destro)

BBD, blocco di branca destra; HBP, stimolazione del fascio di His; RM, risonanza magnetica.

lazione VD è sicura e al di sopra della quale è invece nociva. I dati osservazionali mostrano che i pazienti trattati con HBP vanno incontro meno frequentemente ad ospedalizzazione per SC rispetto ai pazienti che ricevono una percentuale di stimolazione VD >20% (HR 0.54; p=0.01)⁴². Da sottolineare che, in questo studio, i pazienti sottoposti ad HBP presentavano una FEVS media al basale del 55% e una durata media del QRS di 105 ms, il che lascerebbe intendere che la HBP contribuirebbe a prevenire un deterioramento delle condizioni cliniche, in particolar modo quando il QRS intrinseco è stretto o il BBB viene corretto dalla HBP.

In una casistica di 100 pazienti con BAV sottoposti ad HBP, la procedura di impianto eseguita da operatori esperti ha avuto successo in 41/54 (76%) pazienti con BAV infranodale e in un numero ancora superiore di soggetti in caso di blocco nodale (93%; p<0.05)⁴³³. Ad un follow-up medio di 19 ± 12 mesi, la revisione dell'elettrocatetere si è resa necessaria in 2/41 (5%) pazienti con blocco infranodale e in 3/43 (7%) pazienti con blocco nodale. Da notare tuttavia che la FEVS media in questa popolazione era del 54% e non sono stati riportati dati sulla HBP nei pazienti con BAV e FEVS ridotta. La HBP costituisce un'opzione di trattamento nei pazienti con QRS stretto o quando sia in grado di correggere il BBB, viceversa è indicata la stimolazione biventricolare.

Mancano RCT di confronto sulla sicurezza e l'efficacia della HBP vs la stimolazione VD. È importante soppesare i potenziali benefici della HBP rispetto alla stimolazione VD in termini di soglie di cattura più elevate associate ad una minore longevità della batteria, di tassi più elevati di revisione degli elettrocateteri e di problemi più frequenti di sensing, così come è importante tenere conto dell'esperienza e dell'expertise dell'operatore che esegue la procedura di impianto della HBP e se sia opportuno un catetere di backup. La sicurezza del paziente costituisce fattore prioritario e fondamentale ai fini decisionali.

7.2.2.2 ABLATE AND PACE

Sette studi osservazionali, per un numero complessivo di oltre 240 pazienti nei quali è stata adottata una strategia "ablate and pace" per il trattamento della FA a conduzione rapida, hanno documentato un miglioramento della FEVS e della classe NYHA rispetto al basale con la HBP^{197-199,434}, con un outcome favorevole a lungo termine ad un follow-up mediano di 3 anni⁴³⁴. In uno studio randomizzato in singolo cieco, con disegno crossover, condotto in 16 pazienti, è stata confrontata la HBP vs la stimolazione apicale destra durante un periodo di 6 mesi, riportando un miglioramento della classe NYHA e della distanza percorsa al test del cammino dei 6 min con la HBP, senza differenze nei parametri ecocardiografici²⁰⁰. Tuttavia, in quest'ultimo studio una HBP diretta era stata conseguita in soli 4 pazienti (rispetto ad una stimolazione para-hisiana ottenuta nei restanti pazienti). In questi studi sono stati inclusi pazienti con FEVS ridotta o preservata^{197,198} e un'ampiezza media del QRS <120 ms. La HBP ha una valenza particolare nei pazienti con normale morfologia del QRS in condizioni basali in quanto contribuisce a preservare la sincronia ventricolare intrinseca. Tuttavia, occorre prestare attenzione al fatto che, in una minoranza di pazienti, l'ablazione della giunzione AV può provocare un aumento delle soglie di cattura della HBP e del rischio di dislocazione del catetere 197,199,318,426. A causa di tali problematiche e del rischio di insuccesso dell'elettrocatetere per HBP, deve essere presa in considerazione l'opportunità una stimolazione VD di backup.

7.2.2.3 RUOLO NELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Nel 1977, Narula ha dimostrato che la HBP è in grado di correggere il BBS in un sottogruppo di pazienti con disturbi della conduzione in sede prossimale con dissociazione longitudinale all'interno del fascio di His⁴³⁵. In un recente studio di mappaggio è stato documentato un blocco intra-hisiano nel 46% dei pazienti con BBS, in cui il 94% è stato corretto mediante HBP temporanea⁴³⁶. La HBP può quindi essere utilizzata in sostituzione della stimolazione biventricolare per la CRT basata sulla HBP, essendo stati riportati risultati comparabili (vedi Tabella 10 dell'Addenda online)437-439. Ciononostante, soprattutto nei candidati a CRT con BBS, la stimolazione biventricolare è supportata da evidenze più solide di efficacia e sicurezza e rimane pertanto la terapia di prima linea. Tuttavia, la HBP deve essere presa in considerazione quale trattamento in "bailout" in caso di insuccesso dell'impianto di elettrocatetere VS, insieme ad altre opzioni come il posizionamento di un catetere epicardico mediante approccio chirurgico^{424,440} (vedi sezione 6.7). Una popolazione interessante è quella dei pazienti con BBD, che notoriamente rispondono meno bene alla stimolazione biventricolare, nei quali la HBP ha mostrato risultati preliminari promettenti in una casistica di 37 pazienti⁴⁴¹. In alcuni casi la HBP può portare ad una correzione incompleta del BBB e può essere utilizzata in combinazione con la stimolazione VD, VS o biventricolare, come nello studio HOT-CRT³¹⁹. Questo è di particolare interesse nei pazienti con FA permanente, in cui un elettrocatetere posizionato sul fascio di His può essere collegato all'uscita atriale non utilizzata del pacemaker, consentendo così ulteriori opzioni terapeutiche.

7.3 Stimolazione della branca sinistra

Nella stimolazione della branca sinistra il catetere viene impiantato distalmente al fascio di His ed è avvitato in profondità

nel setto del ventricolo sinistro, così da catturare la branca sinistra⁴⁴². I vantaggi di questa tecnica consistono nell'ottenere parametri elettrici solitamente eccellenti, nell'essere potenzialmente efficace nella risoluzione dei blocchi che sono troppo distali per essere trattati con HBP e nel facilitare l'ablazione della giunzione AV che invece può essere problematica con la HBP. Tuttavia, per quanto si profili una tecnica promettente, i dati su guesta modalità di stimolazione sono ancora scarsi (Tabella 11 dell'Addenda online) e sussistono delle incertezze in merito alla performance dei cateteri a lungo termine ed alla fattibilità della loro estrazione. Questo rende impossibile al momento poter formulare delle raccomandazioni sull'utilizzo della stimolazione della branca sinistra. Tuttavia, il sistema di conduzione (che comprende la stimolazione della branca sinistra e la HBP) verosimilmente acquisirà un ruolo crescente in futuro rendendo necessaria una revisione delle attuali raccomandazioni non appena saranno disponibili evidenze più solide di sicurezza ed efficacia (derivate da studi randomizzati). Nella Tabella 12 dell'Addenda online è riportato un confronto tra stimolazione VD, HBP e stimolazione dell'area della branca sinistra.

Raccomandazioni per l'utilizzo della stimolazione del fascio di His

Raccomandazioni	Classea	Livello ^b
Nei pazienti trattati con HBP si raccomanda di programmare il dispositivo in base ai requisiti specifici per HBP ^{430,431} .	1	С
Nei pazienti candidati a CRT nei quali l'impianto di elettrocatetere in seno coronarico non ha avuto successo, la HBP deve essere presa in considerazione come opzione di trattamento insieme ad altre tecniche alternative quale il posizionamento chirurgico di un catetere epicardico ^{318,424,440,443} .	lla	В
Nei pazienti trattati con HBP, l'impianto di un catetere per la stimolazione VD di backup deve essere preso in considerazione in specifiche situazioni (es. dipendenza da pacemaker, BAV di grado avanzato, blocco infranodale, elevate soglie di stimolazione, ablazione programmata della giunzione AV) o in caso di problemi di sensing (es. rischio di undersensing del segnale ventricolare o di oversensing dei potenziali atriali/hisiani) ^{423,426,444} .	lla	c
La HBP con stimolazione VD di backup può essere presa in considerazione nei pazienti nei quali è indicata una strategia di "ablate and pace" per la presenza di aritmie sopraventricolari ad alta risposta ventricolare, soprattutto quando il QRS intrinseco è stretto ^{197,199,200,318} .	llb	c
La HBP può essere presa in considerazione in alternativa alla stimolazione VD nei pazienti con BAV e FEVS >40% nei quali sia presumibile una percentuale di stimolazione ventricolare >20% ^{42,433} .	IIb	С

BAV, blocco atrioventricolare; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HBP, stimolazione del fascio di His; VD, ventricolare destra.

aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

7.4 Pacemaker leadless

I pacemaker senza fili (leadless) sono stati sviluppati per ovviare alle limitazioni tipicamente correlate alla tasca del generatore di impulsi e agli elettrocateteri transvenosi dei pacemaker convenzionali. Al momento nei trial clinici sono stati valutati due sistemi di pacemaker leadless, di cui uno attualmente disponibile per uso clinico, entrambi impiantabili nella cavità VD tramite approccio venoso femorale utilizzando un'apposita tecnica di rilascio transcatetere.

Una serie di registri prospettici hanno riportato elevati tassi di successo dell'impianto, con un'adequata funzione elettrica sia post-procedura che durante il follow-up (Tabella 13 dell'Addenda online), ed i dati del "mondo reale" relativi all'utilizzo di un sistema di pacemaker leadless in 1817 pazienti hanno mostrato un'incidenza di eventi avversi gravi nel 2.7% dei pazienti⁵⁰. La prevalenza delle infezioni del dispositivo leadless è bassa dato che non sono presenti le principali fonti di infezione (cioè la tasca sottocutanea e gli elettrocateteri). Tuttavia, nell'esperienza iniziale degli operatori è stata registrata un'incidenza più elevata di complicanze maggiori perioperatorie (6.5%), tra cui perforazione e tamponamento, complicazioni vascolari, aritmie ventricolari ed eventi fatali⁴⁴⁵, il che sottolinea l'importanza di un'adequata formazione e supervisione in questo ambito quando si procede ai primi impianti di pacemaker leadless. Inoltre, al fine di garantire il sistema più adatto per ciascun paziente, gli operatori che eseguono la procedura di impianto devono essere dotati delle stesse competenze e degli stessi requisiti di accreditamento richiesti per la stimolazione transvenosa convenzionale. L'impianto di pacemaker leadless deve essere eseguito in un contesto adeguato (mediante fluoroscopia multiplanare ad alta risoluzione) e presso centri con cardiochirurgia in sede in considerazione del rischio di tamponamento, che può essere più difficile da gestire rispetto alla stimolazione convenzionale446,447

I pacemaker leadless che prevedono la programmazione della stimolazione solo in modalità VVI(R) sono indicati unicamente nei pazienti con FA o che non necessitano di una stimolazione frequente (es. pazienti con BAV parossistico). Recentemente, è stata introdotta la stimolazione VDD (con rilevamento della contrazione atriale mediante accelerometro), che estende le indicazioni ai pazienti con BAV con funzione conservata del nodo del seno. Sulla base dei risultati di due studi su un totale di 73 pazienti in RS con BAV di grado avanzato, il sincronismo AV viene mantenuto per il 70-90% del tempo⁴⁴⁸ a seconda della posizione e dell'attività del paziente. In futuro, il pacemaker leadless potrebbe rappresentare un'alternativa ai pacemaker DDD convenzionaliin pazienti selezionati qualora i potenziali venefici della stimolazione leadless dovessero rivelarsi superiori ai potenziali benefici derivanti da una completa sincronia AV, dalla stimolazione atriale e dal monitoraggio dell'aritmia atriale.

Le indicazioni al pacemaker leadless comprendono l'ostruzione dell'accesso venoso utilizzato per l'impianto tradizionale di pacemaker (es. sindrome dello stretto toracico venoso bilaterale o ostruzione cronica della vena cava superiore), complicanze legate alla tasca del pacemaker (es. nel caso di cachessia e demenza) o rischio particolarmente elevato di infezioni (es. nel caso di pazienti dializzati o di infezione di un precedente dispositivo elettronico cardiovascolare impiantabile [CIED]). Dai dati derivati da studi osservazionali, l'utilizzo dei pacemaker leadless si è dimostrato un'alternativa sicura

nei pazienti con precedente infezione ed espianto del dispositivo e nei pazienti in emodialisi cronica. Seppure i risultati degli studi osservazionali abbiano documentato un'elevata efficacia e un basso tasso di complicanze con i pacemaker leadless⁵⁰, allo stato attuale non esistono dati derivati da RCT sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine di questi dispositivi rispetto ai pacemaker transvenosi convenzionali, pertanto l'indicazione all'impianto di un pacemaker leadless deve essere valutata accuratamente su base individuale. La mancanza di dati a lungo termine sulla performance dei pacemaker leadless e i dati limitati sulla rimozione del dispositivo e sulla strategia di fine vita⁴⁴⁹ richiedono un'attenta considerazione prima di optare per tale terapia, specialmente nei pazienti più giovani (es. con un'aspettativa di vita >20 anni).

Raccomandazioni per l'utilizzo della stimolazione leadless (pacemaker leadless)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
I pacemaker leadless devono essere presi in considerazione in alternativa ai pacemaker transvenosi in caso di impossibilità all'accesso al sistema venoso utilizzato per l'impianto dei pacemaker convenzionali o in presenza di un rischio particolarmente elevato di infezione della tasca del dispositivo, come nel caso di pregressa infezione o di pazienti emodializzati ^{45,47-50,450} .	lla	В
I pacemaker leadless possono essere presi in considerazione in alternativa alla stimolazione ventricolare monocatetere standard, tenendo conto dell'aspettativa di vita e adottando un processo decisionale condiviso ^{45,47-50} .	IIb	С

^aClasse della raccomandazione.

8. INDICAZIONI ALLA STIMOLAZIONE IN CONDIZIONI PARTICOLARI

8.1 Stimolazione nell'infarto miocardico acuto

I pazienti con IM acuto possono sviluppare bradiaritmie significative dovute a disfunzione autonomica o alterazioni del sistema di conduzione secondarie ad ischemia e/o riperfusione. L'arteria coronaria destra irrora il nodo del seno nel 60% dei pazienti e il NAV e il fascio di His nel 90% dei pazienti^{451,452}. Nella maggior parte dei pazienti con infarto inferiore il BAV è localizzato al di sopra del fascio di His, mentre nell'infarto anteriore interessa generalmente la sede infra-hisiana ed è preceduto da disturbi della conduzione intraventricolare^{451,453-457}.

Nell'era della procedura coronarica percutanea primaria si è assistito ad una diminuzione dell'incidenza di BAV di grado avanzato nei pazienti con IM con sopraslivellamento del tratto ST, che si attesta al 3-4% ⁴⁵⁸⁻⁴⁶⁰. Un BAV di grado avanzato si verifica più frequentemente nei pazienti con infarto inferiore o inferolaterale ^{455,458-461}.

I pazienti con BAV di alto grado presentano un rischio clinico più elevato e infarti più estesi, soprattutto quando il BAV insorge come complicanza di un infarto anteriore^{458-460,462,463}. Le turbe della conduzione intraventricolare di nuova insorgenza si associano anche ad un'estesa necrosi miocardica⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁷.

La bradicardia sinusale e il BAV alla presentazione possono essere secondari ad ipertono vagale e possono rispondere favo-

bLivello di evidenza.

revolmente alla somministrazione di atropina^{455,468}. Nei pazienti con BAV non sottoposti a terapia di riperfusione è raccomandato l'intervento di rivascolarizzazione⁴⁶⁹. In presenza di sintomi refrattari o di compromissione emodinamica, può essere opportuna una stimolazione temporanea anche se nella maggior parte dei casi il BAV si risolve spontaneamente nell'arco di pochi giorni e solo una minoranza di pazienti necessita di stimolazione permanente^{451,454,456,458,462}. Nei pazienti con disturbi persistenti della conduzione intraventricolare e BAV transitorio con precedente raccomandazione alla stimolazione permanente, non esistono evidenze a supporto della cardiostimolazione permanente ai fini del miglioramento dell'outcome^{454,470}. In questi pazienti, che mostrano frequentemente SC e disfunzione VS e che necessitano precocemente di stimolazione permanente, deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD, CRT-P o CRT-D piuttosto che l'impianto di pacemaker convenzionale⁴⁷¹.

Qualora trascorsi 10 giorni non si verifichi la regressione del BAV, è indicato l'impianto di un pacemaker permanente. In mancanza di solide evidenze scientifiche, il periodo di attesa prima dell'impianto del pacemaker deve essere deciso su base individuale, potendo variare tra i 10 e i 5 giorni a seconda del vaso occluso, del ritardo temporale e del successo della rivascolarizzazione. L'impianto tempestivo di pacemaker è indicato nel caso di rivascolarizzazione incompleta o tardiva, in presenza di IM anteriore, blocco bifascicolare o BAV antecedente l'occorrenza di IM e di progressione del BAV nei primi giorni post-IM. La sindrome del nodo del seno dopo occlusione dell'arteria coronaria destra si risolve nella maggior parte dei casi. Nell'evenienza di rivascolarizzazione incompleta, l'impianto di pacemaker può essere generalmente posticipato ed essere eseguito unicamente in caso di persistenza dei sintomi dovuti a bradicardia sinusale.

Raccomandazioni per la stimolazione cardiaca dopo infarto miocardico acuto

Raccomandazioni	Classea	Livellob
L'impianto di un pacemaker permanente è indicato alla stregua di quanto raccomandato per la popolazione generale (sezione 5.2) quando, trascorsi almeno 5 giorni dall'IM, non si verifichi la risoluzione del BAV.	ı	С
In pazienti selezionati con BAV nel contesto di IM anteriore e SC acuto può essere preso in considerazione l'impianto precoce di dispositivo per CRT (CRT-D/CRT-P) ⁴⁷¹ .	IIb	С
La stimolazione non è raccomandata quando il BAV si risolve spontaneamente o dopo rivascolarizzazione ^{454-456,458} .	Ш	В

BAV, blocco atrioventricolare; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; CRT-D, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore; CRT-P, terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker; IM, infarto miocardico; SC, scompenso cardiaco.

8.2 Stimolazione dopo chirurgia cardiaca e trapianto cardiaco

8.2.1 Stimolazione dopo bypass aortocoronarico e chirurgia valvolare

Un BAV può verificarsi nell'1-4% dei casi dopo chirurgia cardiaca e in circa l'8% dei casi dopo reintervento di chirurgia valvolare⁴⁷²⁻⁴⁷⁶. La SND può svilupparsi dopo atriotomia latera-

le destra o dopo intervento sulla valvola mitrale con approccio transettale superiore^{473,474}.

L'impianto di pacemaker si rende necessario più frequentemente dopo intervento valvolare che dopo bypass aortocoronarico⁴⁷⁷. Nella pratica clinica, l'impianto di pacemaker permanente viene generalmente effettuato dopo un periodo di osservazione di 3-7 giorni⁴⁷³ in maniera tale da consentire la regressione di un'eventuale bradicardia transitoria. Il timing ottimale per l'impianto di pacemaker dopo intervento di chirurgia cardiaca è tuttora controverso, in considerazione del fatto che il 60-70% dei pazienti sottoposti all'intervento per SND e fino al 25% di quelli sottoposti ad impianto per BAV non sono pacemaker-dipendenti al follow-up^{473,478}. Nel caso di insorgenza di BAV completo entro le prime 24h dopo chirurgia valvolare che persiste per 48 h, difficilmente l'episodio andrà incontro a risoluzione spontanea entro le successive 2 settimane e può essere preso in considerazione l'impianto precoce di pacemaker^{479,480}. Lo stesso approccio sembra ragionevole per il BAV completo con un ritmo di scappamento a bassa frequenza⁴⁷³. Diversa può essere invece la situazione nella chirurgia per CC e nei bambini (vedi sezione 8.4).

Nell'endocardite valvolare, i disturbi della conduzione preoperatori, l'infezione da *Staphylococcus aureus*, la presenza di ascesso intracardiaco, il coinvolgimento della valvola tricuspide e una pregressa chirurgia valvolare costituiscono fattori predittivi di BAV post-intervento⁴⁸¹. Nei pazienti con endocardite e BAV perioperatorio è ragionevole l'impianto precoce di pacemaker, specialmente in presenza di uno o più fattori predittivi. Sulla base dello stato di infezione del paziente, può essere ragionevole eseguire l'impianto intraoperatorio di un pacemaker epicardico durante l'intervento di chirurgia valvolare, anche se non vi sono solidi dati sui tassi di infezione dei sistemi di pacemaker epicardico vs transvenoso.

8.2.2 Stimolazione dopo trapianto cardiaco

Dopo trapianto cardiaco è frequente il riscontro di SND, che comporta l'impianto di pacemaker permanente nell'8% dei pazienti⁴⁷³. Le possibili cause includono un trauma chirurgico, il danneggiamento dell'arteria del nodo del seno, l'ischemia perioperatoria o tempi prolungati di ischemia cardiaca^{482,483}. L'insorgenza di BAV è invece meno comune e si verifica verosimilmente in conseguenza di un'inadeguata preservazione dell'organo del donatore^{473,483,484}. Dopo trapianto cardiaco ortotopico convenzionale si sviluppa sempre una incompetenza cronotropa, per effetto della perdita del controllo autonomico. Tenuto conto che la funzione del nodo del seno e del NAV migliorano durante le prime settimane dopo il trapianto, un periodo di osservazione prima dell'impianto di pacemaker può consentire la risoluzione spontanea della bradicardia⁴⁸⁵. Esiste un consenso generale sul fatto che nei pazienti con bradicardia sintomatica persistente dopo la terza settimana postoperatoria può essere necessario l'impianto di un pacemaker permanente. In caso di conduzione AV intatta è raccomandata la modalità DDD(R) con una stimolazione ventricolare ridotta al minimo⁴⁸³.

8.2.3 Stimolazione dopo chirurgia della valvola tricuspide

Un aspetto sottovalutato nella gestione chirurgica della malattia della valvola tricuspide è quello relativo agli elettrocateteri transtricuspidali di pacemaker e ICD, che possono interferire con la funzione della valvola tricuspide dopo intervento di riparazione o con la funzione della protesi valvolare tricuspidale.

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

Il posizionamento in ventricolo destro di un elettrocatetere epicardico contestualmente all'intervento di chirurgia della valvola tricuspide costituisce l'alternativa più semplice nei pazienti con BAV di secondo o terzo grado di tipo II. Sebbene siano stati sollevati dei dubbi circa la performance a lungo termine degli elettrocateteri epicardici, dati recenti indicano performance analoghe a quelle degli elettrocateteri transvenosi⁴⁸⁶, almeno per quanto riguarda quelli posizionati in ventricolo sinistro.

La stimolazione ventricolare dopo sostituzione della valvola tricuspide con protesi meccanica utilizzando un elettrocatetere per il seno coronarico sembra sicura e fattibile, anche se i risultati disponibili sono stati ottenuti solo in piccole coorti di pazienti. Il successo procedurale dell'impianto è stato del 100% in 23 pazienti; dopo 5.3 ± 2.8 anni, il 96% degli elettrocateteri era correttamente funzionante con parametri di stimolazione e sensing stabili⁴⁸⁷.

La HBP sta emergendo quale metodo più fisiologico di stimolazione ventricolare e potrebbe in futuro rappresentare una possibile soluzione nei pazienti con turbe del sistema di conduzione AV dopo chirurgia della valvola tricuspide. In uno studio che ha valutato 30 pazienti trattati con HBP dopo chirurgia valvolare cardiaca, di cui 10 sottoposti ad anuloplastica tricuspidale, è stato riportato un tasso di successo della HBP permanente del 93%⁴⁸⁸.

Dopo intervento di sostituzione valvolare con protesi meccanica è controindicato il posizionamento di elettrocateteri transvalvolari, mentre è raccomandato l'impianto di un elettrocatetere in seno coronarico per la stimolazione ventricolare o l'impianto di elettrocateteri epicardici, che possono essere posizionati con approccio mini-invasivo. Al fine di prevenire il danneggiamento della tricuspide dopo riparazione valvolare o della bioprotesi tricuspidale, la soluzione ottimale nei pazienti che necessitano di stimolazione ventricolare dopo l'intervento non deve contemplare l'impianto di elettrocateteri transvalvolari, ma si ritiene sia preferibile l'impianto di un elettrocatetere in seno coronarico per la stimolazione ventricolare o l'impianto mini-invasivo di elettrocateteri epicardici. Tuttavia, come dimostrato in report osservazionali, l'impianto di elettrocateteri transvalvolari è stato utilizzato con risultati accettabili⁴⁸⁹ e può comunque essere preso in considerazione in pazienti selezionati sottoposti ad anuloplastica tricuspidale o altro tipo di chirurgia riparativa e dopo sostituzione della valvola tricuspide con una bioprotesi.

Nell'eseguire l'intervento di sostituzione valvolare tricuspidale in un paziente con preesistente elettrocatetere VD è preferibile rimuovere il vecchio elettrocatetere VD e procedere con l'impianto di un elettrocatetere epicardico piuttosto che imprigionare l'elettrocatetere esistente a livello della sutura tra l'anulus e la bioprotesi, in quanto quest'ultima opzione può associarsi ad un rischio più elevato di malfunzionamento dell'elettrocatetere e, qualora si rendesse necessaria successivamente la sua estrazione, tale procedura verosimilmente richiederà un intervento a cuore aperto, comportando un reintervento a più alto rischio operatorio. Nei casi di riparazione della valvola tricuspide mediante anuloplastica con anello protesico dotato di apertura e in assenza di concomitanti procedure sui lembi valvolari, l'elettrocatetere VD esistente può essere lasciato in sede senza essere imprigionato tra l'anello e l'anulus. Tuttavia, anche nelle procedure isolate di anuloplastica sarebbe preferibile rimuovere l'elettrocatetere VD esistente al fine di evitare future complicanze correlate all'e-

Raccomandazioni per la stimolazione cardiaca dopo chirurgia cardiaca e trapianto cardiaco

Raccomandazioni	Classea	Livellob
1) BAV avanzato o completo dopo chirurgia cardiaca È indicato un periodo di osservazione clinica di almeno 5 giorni per valutare se i disturbi del ritmo siano transitori e si risolvano. Tuttavia, tale periodo di osservazione può essere ridotto in presenza di BAV completo con ritmo di scappamento assente o basso, che ne rende improbabile la risoluzione ^{473,478} .	1	C
2) Chirurgia per endocardite valvolare e BAV completo intraoperatorio Nei pazienti sottoposti a chirurgia per endocardite valvolare e con BAV completo, l'impianto immediato di pacemaker epicardico deve essere preso in considerazione quando sia presente uno dei seguenti fattori predittivi di BAV persistente: disturbi della conduzione preoperatori, infezione da Staphylococcus aureus, ascesso intracardiaco, coinvolgimento della valvola tricuspide o pregressa chirurgia valvolare ⁴⁸¹ .	lla	C
3) SND dopo chirurgia cardiaca e trapianto cardiaco Prima di procedere ad impianto di pacemaker permanente deve essere preso in considerazione un periodo di osservazione fino a 6 settimane ⁴⁷³ .	lla	С
4) Incompetenza cronotropa dopo trapianto cardiaco La stimolazione cardiaca deve essere presa in considerazione per migliorare la qualità di vita in presenza di incompetenza cronotropa persistente da oltre 6 settimane dopo il trapianto cardiaco ⁴⁸⁵ .	lla	С
5) Pazienti che necessitano di stimolazione al momento della chirurgia della valvola tricuspide L'impiego di cateteri transvalvolari deve essere evitato e devono essere utilizzati gli elettrocateteri ventricolari epicardici. Durante l'intervento chirurgico della valvola tricuspide la rimozione dei cateteri transvalvolari preesistenti deve essere presa in considerazione e preferita rispetto all'imprigionamento del catetere a livello della sutura tra l'anulus e la bioprotesi o l'anello per anulopastica. Nel caso di anuloplastica tricuspidale isolata e sulla base del rapporto rischio-beneficio individuale, il preesistente catetere VD può essere lasciato in sede senza essere imprigionato tra l'anello e l'anulus.	lla	C

(continua)

Raccomandazioni	Classea	Livello
6) Pazienti che necessitano di stimolazione dopo sostituzione di valvola tricuspide con una bioprotesi/plastica della tricuspide mediante anuloplastica con anello protesico		
In caso di indicazione alla stimolazione ventricolare, l'impianto transvenoso di catetere in seno coronarico o il posizionamento di un catetere ventricolare epicardico con tecnica mini-invasiva deve essere preso in considerazione e preferito rispetto ad un approccio transvenoso transvalvolare ⁴⁸⁷ .	lla	С
7) Pazienti che necessitano di stimolazione dopo sostituzione di protesi tricuspidale meccanica L'impianto di un catetere VD transvalvolare deve essere evitato.	Ш	С

BAV, blocco atrioventricolare; SND, disfunzione del nodo del seno; VD, ventricolare destro.

lettrocatetere dopo chirurgia riparativa, procedendo all'impianto di un elettrocatetere epicardico in ventricolo destro. In particolare, nei pazienti che non necessitano di un dispositivo bicamerale, l'utilizzo di un pacemaker leadless per la stimolazione ventricolare può rappresentare una fattibile alternativa dopo riparazione o sostituzione della valvola tricuspide con una bioprotesi. Tuttavia, l'esperienza è molto limitata e non sono disponibili dati a lungo termine in questa popolazione di pazienti. Il passaggio attraverso la protesi valvolare meccanica con il sistema di rilascio e con il pacemaker leadless è controindicato.

8.3 Stimolazione dopo impianto transcatetere di valvola aortica

Per un'approfondita disamina della letteratura disponibile sui pazienti con BBD pre-procedurale e BBD post-procedurale si rimanda alle sezioni 8.3.1 e 8.3.2 dell'Addenda online.

Sulla base dei dati derivati dai trial randomizzati e da ampi registri, i tassi di impianto di pacemaker permanente dopo TAVI variano tra il 3.4% e il 25.9% ⁴⁹⁰⁻⁵⁰². Se da un lato restano tuttora controversi gli effetti della stimolazione post-TAVI sull'outcome ⁵⁰³⁻⁵⁰⁹, dall'altro è stato dimostrato che la stimolazione VD può indurre un deterioramento della funzione VS^{183,510,511}; pertanto, è opportuno cercare di ridurre al minimo la stimolazione permanente non necessaria.

I fattori predittivi di elettrostimolazione permanente (Tabella 10 e Tabella 14 dell'Addenda online), in particolar modo il BBD che è stato identificato ripetutamente come il più potente predittore di impianto di pacemaker permanente, devono essere inclusi nella pianificazione procedurale che comprende la selezione della valvola transcatetere, l'altezza di impianto e il gonfiaggio del pallone.

Nei pazienti con preesistente malattia del sistema di conduzione in fase avanzata potenzialmente candidabili ad elettrostimolazione permanente indipendentemente dalla procedura di TAVI è necessario un consulto con l'elettrofisiologo prima dell'intervento. Allo stato attuale, non esistono evidenze a supporto dell'impianto di pacemaker permanente

Tabella 10. Fattori predittivi di stimolazione permanente dopo impianto transcatetere di valvola aortica.

Caratteristiche	Bibliografia
ECG	
BBD	512-528
Prolungamento dell'intervallo PR	517,521,525,527
Emiblocco anteriore sinistro	517,525
Paziente	
Età avanzata (incremento per anno di età)	529
Sesso maschile	518,519,525,529
Elevato indice di massa corporea (incremento per ogni unità)	529
Anatomiche	
Calcificazione severa dell'anulus mitralico	512,515
Calcificazione del tratto di efflusso del VS	522
Lunghezza del setto membranoso	528,530
Aorta a porcellana	531
Elevato gradiente medio transvalvolare aortico	519
Procedurali	
Valvola autoespandibile	512,513,525,529,531
Maggiore profondità dell'impianto valvolare	517,518,520,522,528,532
Elevato rapporto tra diametro della protesi ed anulus o diametro del tratto di efflusso del VS	524,529,532
Post-dilatazione con pallone	519,521,529
TAVI in valvola nativa vs procedura "valve-in-valve"	531

BBD, blocco di branca destra; ECG, elettrocardiogramma; TAVI, impianto transcatetere di valvola aortica; VS, ventricolo sinistro. Per maggiori dettagli si rimanda alle Tabelle 14 e 15 dell'Addenda online.

come misura "profilattica" prima della procedura di TAVI nei pazienti asintomatici o in quelli che non rispondono ai criteri standard per porre indicazione all'impianto di pacemaker.

Nella Figura 12 viene descritto l'approccio raccomandato per la gestione dei disturbi della conduzione dopo TAVI. I pazienti che non manifestano nuovi disturbi della conduzione post-TAVI hanno un rischio molto basso di sviluppare BAV di alto grado⁵³³⁻⁵³⁵. Al contrario, la gestione dei pazienti con BAV completo persistente o di grado avanzato deve attenersi alle linee guida standard. L'impianto di pacemaker permanente sembra giustificato nei pazienti con BAV intraprocedurale che persiste per 24-48 h post-TAVI o ad insorgenza più tardiva. I dati per guidare la gestione dei pazienti con altre turbe della conduzione in condizioni basali o post-procedura sono più limitati.

In considerazione della stretta vicinanza anatomica della valvola aortica con la branca sinistra, il disturbo della conduzione più frequente dopo TAVI è rappresentato dal BBS di nuova insorgenza^{504,536-538}, ma solo in una limitata minoranza di questi pazienti si rende necessario l'impianto di pacemaker^{536,537}. Pertanto, in questi casi può essere preso in considerazione il SEF⁵³⁹⁻⁵⁴¹ o il monitoraggio a lungo termine⁵³⁶ anziché l'impianto di pacemaker^{542,543} (vedi sezione 8 dell'Addenda online). Sono stati identificati alcuni sottogruppi di pazienti con BBS di nuova

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

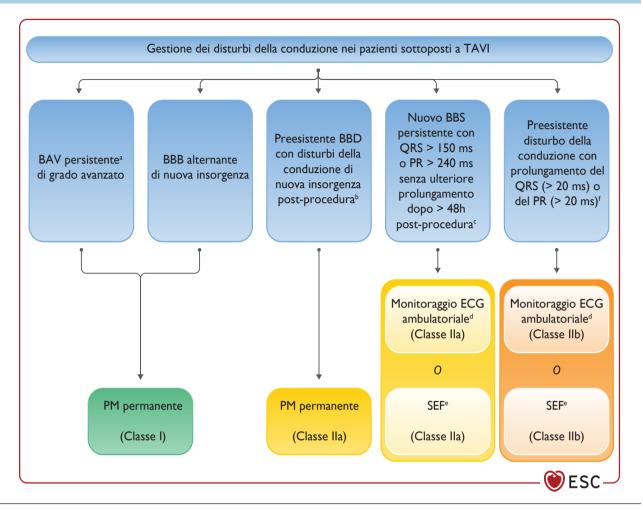


Figura 12. Gestione dei disturbi della conduzione dopo impianto transcatetere di valvola aortica.

BAV, blocco atrioventricolare; BBB, blocco di branca; BBD, blocco di branca destra; BBS, blocco di branca sinistra; ECG, elettrocardiogramma; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HV, intervallo fascio di His-ventricolo; PM, pacemaker; SEF, studio elettrofisiologico; TAVI, impianto transcatetere di valvola aortica.

^a24-48 h post-procedura.

^bBAV transitorio di grado avanzato, prolungamento dell'intervallo PR o variazione dell'asse del QRS.

I parametri di alto rischio per BAV di grado avanzato nei pazienti con BBS di nuova insorgenza comprendono: FA, prolungamento dell'intervallo PR e FEVS <40%.

dMonitoraggio ECG ambulatoriale continuo per 7-30 giorni.

^eUn SEF che evidenzi un intervallo HV ≥70 ms può essere considerato positivo per stimolazione permanente.

^fSenza ulteriore prolungamento del QRS o dell'intervallo PR durante 48 h di osservazione.

insorgenza ad alto rischio (Figura 12 e sezione 8 dell'Addenda online). In tali pazienti con progressione dinamica delle turbe di conduzione dopo TAVI (BBS di nuova insorgenza con prolungamento dinamico del QRS e/o PR), può essere considerata l'opportunità di prolungare il monitoraggio intraospedaliero fino a 5 giorni. Al contrario, nei pazienti con BBS di nuova insorgenza ma che presentano un QRS <150 ms potrebbero non rendersi necessarie ulteriori valutazioni durante l'ospedalizzazione. Qualora sia stato previsto il SEF, questo deve essere eseguito non prima di 3 giorni post-procedura e dopo stabilizzazione dei disturbi della conduzione.

La scelta del tipo di pacemaker permanente da impiantare deve basarsi sulle indicazioni standard (vedi sezioni 5, 6 e 7). Tenuto conto dei bassi tassi di dipendenza da pacemaker a lungo termine^{544,545}, devono essere utilizzati gli algoritmi che favoriscono una conduzione AV spontanea.

Raccomandazioni per la stimolazione cardiaca dopo impianto transcatetere di valvola aortica

Raccomandazioni	Classe	Livellob
La stimolazione permanente è raccomandata nei pazienti con BAV di grado avanzato o completo che persiste per 24-48 h post-TAVI ⁵⁴⁶ .	1	В
La stimolazione permanente è raccomandata nei pazienti con BBB alternante di nuova insorgenza post-TAVI ^{533,547} .	1	С
La stimolazione permanente precoce ^c deve essere presa in considerazione nei pazienti con preesistente BBD che sviluppano un qualsiasi altro disturbo della conduzione durante o post-TAVI ^d .	lla	В
		(continua

(continua)

Raccomandazioni	Classea	Livello
Il monitoraggio ECG ambulatoriale ^e o il SEF ^f devono essere presi in considerazione nei pazienti con BBS di nuova insorgenza con QRS >150 ms o intervallo PR >240 ms in assenza di un ulteriore prolungamento dopo oltre 48h post-TAVI ^{536,537,548} .	lla	С
Il monitoraggio ECG ambulatoriale ^e o il SEF ^f possono essere presi in considerazione nei pazienti con preesistente disturbo della conduzione che manifestano un prolungamento del QRS o del PR >20 ms ⁹ .	llb	c
L'impianto profilattico di pacemaker permanente non è indicato prima della procedura di TAVI nei pazienti con BBD che non hanno indicazione a stimolazione permanente.	III	С

BAV, blocco atrioventricolare; BBB, blocco di branca; BBD, blocco di branca destra; BBS, blocco di branca sinistra; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; HV, intervallo fascio di His-ventricolo; SEF, studio elettrofisiologico; TAVI, impianto transcatetere di valvola aortica. Per la definizione di BBB alternante si rimanda alla sezione 5.3.1.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

'Immediatamente dopo la procedura o entro 24 h.

^dBAV transitorio di grado avanzato, prolungamento dell'intervallo PR o variazione dell'asse del QRS.

 $^{\rm e}$ Monitoraggio ECG ambulatoriale continuo (con dispositivo impiantabile o esterno) per 7-30 giorni $^{\rm 536,549}$

fll SEF deve essere eseguito dopo ≥3 giorni post-TAVI. Un ritardo di conduzione con intervallo HV ≥70 ms può essere considerato positivo per stimolazione permanente^{540,541,550}.

⁹Senza ulteriore prolungamento del QRS o dell'intervallo PR durante 48 h di osservazione.

Nota: Per la CRT nei pazienti che necessitano di stimolazione post-TAVI si applicano le stesse indicazioni previste per la popolazione generale (v. sezione 6)

8.4 Stimolazione cardiaca e terapia di resincronizzazione cardiaca nelle cardiopatie congenite

Nei pazienti con CC moderate o complesse, la stimolazione permanente deve essere eseguita presso centri dotati di un team multidisciplinare e con esperienza nella terapia con dispositivi in pazienti con CC. In linea generale, in mancanza di evidenze derivate dagli RCT, il processo decisionale per la terapia con pacemaker nei pazienti con CC si basa sul consenso degli esperti e sulla valutazione individuale. In presenza di shunt intracardiaco tra la circolazione sistemica e polmonare, il posizionamento di un elettrocatetere endovascolare ha una controindicazione relativa a causa del rischio di embolia arteriosa⁵⁵¹.

La presentazione clinica può essere estremamente variabile; anche una bradicardia severa nel contesto di un BAV congenito può rimanere oligosintomatica o asintomatica. Un monitoraggio ECG Holter periodico può essere utile nei pazienti particolarmente a rischio di sviluppare bradiaritmie.

8.4.1 Disfunzione del nodo del seno e sindrome bradicardia-tachicardia

Non esistono evidenze che documentino un'associazione diretta tra SND e aumentata mortalità nelle CC. Tuttavia, la presenza di SND può comportare nei pazienti con CC un rischio più elevato di flutter atriale postoperatorio con conduzione AV 1:1 aumentando di conseguenza la morbilità e teoricamente la mortalità^{552,553}.

8.4.1.1 INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI PACEMAKER

Nei pazienti con incompetenza cronotropa sintomatica è giustificato l'impianto di pacemaker quando siano state escluse altre potenziali cause (vedi sezione 4)554,555. Allo scopo di prevenire l'insorgenza di aritmie atriali può essere presa in considerazione una frequenza di stimolazione più elevata556, anche se le evidenze a supporto di tale opzione sono deboli, in quanto il beneficio della stimolazione atriale osservato in pazienti senza cardiopatia strutturale non è stato validato nella popolazione con CC^{21,557,558}. Il consenso generale è che qualora sia necessaria la stimolazione permanente, deve essere preferita la stimolazione atriale monocatetere nell'ottica di limitare il numero di elettrocateteri, soprattutto nei pazienti giovani con adeguata conduzione AV⁵⁵⁹. Nei pazienti con trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie che necessitano di stimolazione ventricolare per BAV di alto grado, deve essere presa in considerazione la CRT. Allo stato attuale, le evidenze sull'utilizzo dei dispositivi per stimolazione atriale antitachicardica per il trattamento delle tachicardie da rientro intra-atriale nei pazienti con CC560,561 sono ancora insufficienti per poter formulare delle raccomandazioni generali.

8.4.2 Blocco atrioventricolare congenito

Alcuni fattori materni o fetali possono causare un blocco cardiaco congenito, in particolare le malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico e la sindrome di Sjögren (Tabella 16 dell'Addenda online).

I pazienti che presentano BAV congenito possono essere asintomatici o possono manifestare una ridotta capacità di esercizio, attacchi sincopali, SC congestizio, disfunzione ventricolare e dilatazione. Nei casi di MCI, raramente il BAV congenito ne rappresenta la causa^{562,563}, ma piuttosto può verificarsi per effetto di una maggiore propensione a sviluppare aritmie ventricolari correlate alla bradicardia, come le torsioni di punta.

8.4.2.1 INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI PACEMAKER

Vi è consenso generale nel porre indicazione alla stimolazione profilattica nei pazienti asintomatici che presentano uno dei seguenti fattori di rischio: frequenza cardiaca media diurna <50 b/min, pause di durata di 3 volte superiore al ciclo del ritmo ventricolare di scappamento, QRS largo, intervallo QT prolungato o ectopia ventricolare complessa⁵⁶⁴⁻⁵⁶⁶. Nei pazienti con sintomi clinici quali sincope, presincope, SC o incompetenza cronotropa, è indicato l'impianto di pacemaker^{564,567,568}. Qualora la disfunzione ventricolare sia dovuta a compromissione emodinamica correlata a bradicardia, può essere indicata la stimolazione permanente^{518,567}. Nonostante la modesta qualità delle evidenze, nei pazienti con BAV di terzo o secondo grado (tipo Mobitz II) sintomatici o con fattori di rischio esiste un forte consenso a favore della terapia di cardiostimolazione permanente. Nei pazienti asintomatici senza fattori di rischio, seppur vi siano opinioni discordanti sul beneficio della cardiostimolazione, può essere presa in considerazione la stimolazione permanente^{567,569}.

8.4.3 Blocco atrioventricolare postoperatorio

Il BAV di grado avanzato postoperatorio si verifica nell'1-3% dei pazienti sottoposti a chirurgia per CC^{518,569,570}. Nei bambini, il BAV transitorio postoperatorio regredisce generalmente entro 7-10 giorni⁵⁷¹. Negli adulti con CC non esistono dati che depongono per un diverso periodo di attesa prima di decidere per la stimolazione permanente postoperatoria rispetto a quanto previsto per altri interventi di chirurgia cardiaca. Dopo la risoluzione del BAV

completo, in alcuni casi può persistere un blocco bifascicolare che si associa ad aumentato rischio di BAV ricorrente tardivo e di morte improvvisa⁵⁷². La prognosi è sfavorevole per i pazienti con BAV completo postoperatorio non sottoposto a trattamento⁵⁷³.

8.4.3.1 INDICAZIONI ALL'IMPIANTO DI PACEMAKER

Nei pazienti con BAV persistente di secondo o terzo grado è fortemente raccomandata la stimolazione permanente, mentre nei pazienti con blocco bifascicolare persistente associato a BAV transitorio o intervallo PR costantemente prolungato esiste uno scarso consenso sull'opportunità di procedere ad impianto di pacemaker. La determinazione dell'intervallo HV nel postoperatorio può contribuire a stimare il rischio nei pazienti con prolungamento dell'intervallo PR o blocco bifascicolare⁵⁷³. I pazienti con blocco bifascicolare e intervallo PR prolungato dopo chirurgia per CC sono ad alto rischio di esteso danneggiamento al sistema di conduzione⁵⁷² e, pertanto, l'impianto di pacemaker può essere indicato anche in mancanza della misurazione dell'intervallo HV. L'impianto di elettrocateteri epicardici deve essere preso in considerazione durante l'intervento chirurgico nei pazienti con CC complessa che presentano un elevato rischio "lifetime" di impianto di pacemaker, al fine di ridurre i tassi di reintervento.

8.4.4 Terapia di resincronizzazione cardiaca

Per le CC possono essere prese in considerazione le indicazioni standard alla CRT, tenendo conto che l'anatomia, la morfologia del ventricolo sistemico e la causa della dissincronia, così come la morfologia del QRS, possono essere atipiche⁵⁷⁴. I team multidisciplinari dei centri esperti devono essere coinvolti nel processo decisionale.

Raccomandazioni per la stimolazione cardiaca nei pazienti con cardiopatie congenite

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La stimolazione è raccomandata nei pazienti con BAV congenito di grado avanzato o completo in presenza di uno dei seguenti fattori di rischio: a) Sintomi b) Pause >3x la lunghezza del ciclo del ritmo ventricolare di scappamento c) Ritmo di scappamento a QRS largo d) Intervallo QT prolungato e) Ectopie ventricolari complesse f) Frequenza cardiaca media diurna <50 b/min.	ı	c
Nei pazienti con BAV congenito di grado avanzato o completo, la stimolazione può essere presa in considerazione anche in assenza di fattori di rischio ⁵⁶⁶ .	IIb	С
La stimolazione permanente può essere presa in considerazione nei pazienti con persistente blocco bifascicolare postoperatorio associato a BAV completo transitorio ⁵⁷² .	IIb	С
La stimolazione permanente può essere presa in considerazione su base individuale nei pazienti con CC complessa e bradicardia asintomatica (frequenza cardiaca da svegli a riposo <40 b/min o pause >3 s).	IIb	c

BAV, blocco atrioventricolare; CC, cardiopatia congenita.

Classe della raccomandazione.
Livello di evidenza.

8.5 Stimolazione nella cardiomiopatia ipertrofica

8.5.1 Bradiaritmia

In linea generale, i pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (CMI) che sviluppano un BAV devono essere trattati secondo quanto raccomandato in queste linee guida (vedi sezione 5.2). Alcune forme di CMI ereditaria su base genetica sono associate ad una maggiore predisposizione all'insorgenza di BAV, come l'amiloidosi da transtiretina, la malattia di Anderson-Fabry e di Danon, la sindrome PRKAG2 e le mitocondriopatie^{575,576}. Nei pazienti con bradicardia sintomatica che presentano valori di FEVS ≤35% o che rispondono ai criteri per la prevenzione primaria della MCI sulla base delle attuali linee guida deve essere presa in considerazione la terapia con ICD/CRT-D invece che l'impianto di pacemaker⁵⁷⁶. (Per una disamina esaustiva della letteratura sui disturbi di conduzione nella CMI si rimanda alla sezione 8.5 dell'Addenda online).

8.5.2 Stimolazione per il trattamento dell'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro

Le opzioni di trattamento per i pazienti con sintomi causati dall'ostruzione del tratto di efflusso VS comprendono la terapia farmacologica, la chirurgia, l'ablazione alcolica e la sti-

Raccomandazioni per la stimolazione nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La stimolazione AV sequenziale con ritardo AV breve può essere presa in considerazione nei pazienti in RS che hanno un'indicazione alla stimolazione o all'impianto di ICD per altra ragione qualora presentino sintomi refrattari alla terapia medica o un gradiente del tratto di efflusso VS ≥50 mmHg in condizioni basali o inducibile ^{576-581,584} .	llb	В
La stimolazione AV sequenziale con ritardo AV breve può essere presa in considerazione in pazienti adulti selezionati in RS qualora presentino sintomi refrattari alla terapia medica o un gradiente del tratto di efflusso VS ≥50 mmHg in condizioni basali o inducibile e che non siano ritenuti idonei o rifiutino di sottoporsi a trattamenti invasivi di settoriduzione ^{576-581,584} .	llb	В
La stimolazione AV sequenziale con ritardo AV breve può essere presa in considerazione in pazienti selezionati in RS qualora presentino sintomi refrattari alla terapia medica o un gradiente del tratto di efflusso VS ≥50 mmHg in condizioni basali o inducibile e che siano ad alto rischio di sviluppare BAV durante ablazione alcolica ^{585,586} .	llb	C

AV, atrioventricolare; BAV, blocco atrioventricolare; ICD, defibrillatore impiantabile; RS, ritmo sinusale; VS, ventricolare sinistro.

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

I parametri di stimolazione devono essere ottimizzati al fine di conseguire la massima preeccitazione apicale associata alla minima compromissione del riempimento VS (ottenibile solitamente con un intervallo AV a riposo di 100 ± 30 ms)⁵⁸⁷.

molazione AV seguenziale con ritardo AV breve. Tre studi randomizzati controllati vs placebo di piccole dimensioni e alcuni studi osservazionali a lungo termine hanno documentato una riduzione dei gradienti del tratto di efflusso VS e un miglioramento variabile dei sintomi e della qualità di vita nei pazienti trattati con stimolazione sequenziale AV⁵⁷⁷⁻⁵⁸². La miectomia è risultata più efficace nel migliorare i parametri emodinamici rispetto alla stimolazione DDD⁵⁸³, ma è da tenere presente che si tratta di un intervento più invasivo e a più alto rischio. Ad un'analisi per sottogruppi di un trial, i pazienti di età avanzata (>65 anni) sono risultati avere una maggiore probabilità di trarre beneficio dalla stimolazione bicamerale AV seguenziale⁵⁷⁹. In una recente metanalisi che ha incluso 34 studi per un totale di 1135 pazienti, la stimolazione ha determinato una riduzione del gradiente del tratto di efflusso VS del 35%, con una tendenza non significativa verso un miglioramento della classe NYHA584.

Nel selezionare il trattamento ottimale per il paziente con CMI ostruttiva deve essere adottato un processo decisionale condiviso.

8.5.3 Impianto di pacemaker dopo miectomia settale e ablazione alcolica

In uno studio su 2482 pazienti con CMI ostruttiva, il 2.3% ha sviluppato BAV dopo miectomia settale⁵⁸⁸ (riscontrato solo nello 0.6% di quelli con normale conduzione al basale vs il 34.8% dei pazienti con BBD preesistente). L'ablazione alcolica provoca l'insorgenza di BAV nel 7-20% dei pazienti⁵⁷⁶, fra i quali quelli con difetti di conduzione preesistenti, soprattutto con BBS, sono a più alto rischio⁵⁸⁵.

8.5.4 Terapia di resincronizzazione cardiaca nella cardiomiopatia ipertrofica allo stadio terminale

Sulla base dei risultati di un studio di coorte di piccole dimensioni⁵⁸⁹, nelle precedenti linee guida era stata attribuita una raccomandazione sia di classe lla che di classe llb alla CRT nei pazienti con CMI, SC, BBS e FEVS <50%^{576,590}, ma studi più recenti non hanno dimostrato un'efficacia duratura di questa terapia⁵⁹¹⁻⁵⁹³. Pertanto, fino a quando non si renderanno disponibili ulteriori evidenze, per i pazienti affetti da CMI sono raccomandati i criteri standard per la CRT (vedi sezione 6).

8.6 Stimolazione nelle malattie rare

8.6.1 Sindrome del OT lungo

Esistono molteplici interrelazioni tra le diverse forme di sindrome del QT lungo (LQTS) e la bradicardia: la LQTS può associarsi a bradicardia sinusale; periodi refrattari ventricolari molto lunghi possono causare BAV di secondo grado tipo 2:1; improvvise alterazioni della frequenza possono innescare torsioni di punta; e il trattamento con beta-bloccanti volto a sopprimere l'attivazione simpatica che sottende le torsioni di punta può portare allo sviluppo di bradicardia.

Tenuto conto che i moderni ICD assolvono a tutte le funzioni del pacemaker, allo stato attuale l'impianto di pacemaker è raramente indicato nella LQTS. Tuttavia, in alcuni pazienti con LQTS e torsioni di punta indotte dalle catecolamine, la terapia con shock può essere nociva se non addirittura fatale e in questi casi può essere utilizzata la stimolazione senza ICD in associazione alla sola terapia beta-bloccante. L'impianto di pacemaker costituisce un'opzione di trattamento nei neonati e nei bambini di pochi anni affetti da LQTS⁵⁹⁴, nonché un'alternativa nei pazienti con LQTS e bradicardia sintomatica

(spontanea o indotta dai beta-bloccanti) quando non sussiste un rischio di tachiaritmia atriale o il paziente rifiuta la terapia con ICD

Nei neonati e nei bambini affetti con BAV 2:1 dovuto ad un eccessivo prolungamento del QT corretto con lunghi periodi refrattari ventricolari vi è indicazione all'impianto di pacemaker⁵⁹⁵.

Una stimolazione temporanea ad alta frequenza (generalmente a 90-120 b/min) costituisce un'importante opzione di trattamento nei pazienti con LQTS con storm elettrico, in quanto un aumento della frequenza cardiaca basale riduce la durata del periodo di vulnerabilità durante il quale può verificarsi una reinduzione torsione di punta.

8.6.2 Malattie neuromuscolari

Le malattie neuromuscolari comprendono un gruppo eterogeno di disturbi ereditari a carico del muscolo scheletrico che spesso coinvolgono anche il cuore (per una completa disamina della letteratura sui disturbi della conduzione nelle malattie neuromuscolari si rimanda al materiale supplementare sulla stimolazione nelle malattie rare e alla Tabella 17 dell'Addenda online). Il fenotipo cardiaco include in maniera variabile tutti i tipi di cardiomiopatia, le turbe del sistema di conduzione associate o meno a cardiomiopatia e le tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari⁵⁹⁶⁻⁵⁹⁸. Nelle distrofie muscolari, come quelle di Duchenne, di Becker o dei cingoli di tipo 2C, 2F e 21, è frequente lo sviluppo di cardiomiopatia dilatativa, che generalmente rappresenta la caratteristica predominante. Le aritmie e i disturbi della conduzione sono associate ad un aumentato rischio di cardiomiopatia⁵⁹⁶⁻⁵⁹⁸ e le indicazioni all'impianto di pacemaker o ICD in questi pazienti sono le stesse previste per le altre cardiomiopatie ad eziologia non ischemica²⁴². La distrofia miotonica di tipo 1 e 2, la distrofia muscolare di Emery-Dreifuss e dei cingoli di tipo 1B si manifestano spesso in associazione a turbe della conduzione, aritmie e, in maniera variabile, a cardiomiopatia^{596,597}. Le raccomandazioni riportate sono da intendersi come guida per quei casi in cui le indicazioni alla stimolazione cardiaca differiscono da quelle raccomandate per gli altri pazienti affetti da bradicardia.

Raccomandazioni per la stimolazione cardiaca nei pazienti con malattie rare

Raccomandazioni	Classea	Livellob
La stimolazione permanente è indicata nei pazienti con malattie neuromuscolari come la distrofia miotonica di tipo 1 che presentano BAV di secondo o terzo grado o un intervallo HV ≥70 ms con o senza sintomi ^{c599-602} .	ı	С
L'impianto di pacemaker permanente può essere preso in considerazione nei pazienti con malattie neuromuscolari come la distrofia miotonica di tipo 1 che presentano un intervallo PR ≥240 ms o una durata del QRS ≥120 ms ^c 600,603,604.	IIb	C

BAV, blocco atrioventricolare; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; HV, intervallo fascio di His-ventricolo; ICD, defibrillatore impiantabile.

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

^cQualora in presenza di malattia neuromuscolare sia opportuna la stimolazione, le indicazioni alla CRT o alla terapia con ICD devono essere poste attenendosi alle relative linee guida.

8.6.3 Cardiomiopatia dilatativa con mutazioni del gene della lamina A/C

Mutazioni del gene LMNA, che codifica i filamenti intermedi della lamina A e C dell'involucro nucleare, provocano una serie di malattie ereditarie denominate "laminopatie" 605-607. A seconda del tipo di mutazione, possono indurre disturbi cardiaci isolati o ulteriori disordini sistemici o muscolo-scheletrici, come la distrofia muscolare di Emery-Dreifuss a trasmissione autosomica dominante o la distrofia muscolare dei cingoli. Circa il 5-10% delle cardiomiopatie dilatative sono imputabili a mutazioni del gene LMNA e si manifestano sotto forma di malattia della conduzione cardiaca, tachiaritmia o compromissione della contrattilità miocardica^{596,606-620}. La manifestazione d'esordio è data più frequentemente dalla comparsa di SND e turbe della conduzione, in molti casi in presenza di normali dimensioni e funzione VS^{613,614}. Le forme di cardiomiopatia causate da mutazioni del gene LMNA hanno una prognosi più infausta rispetto alla maggior parte delle altre cardiomiopatie e comportano un rischio più elevato di MCI nei portatori asintomatici della mutazione che presentano contrattilità VS conservata o solo lievemente ridotta⁶¹⁰⁻⁶¹⁵. In questi pazienti l'impianto di pacemaker non riduce il rischio di MCI. In una metanalisi che ha analizzato le modalità di morte in pazienti con mutazione del gene LMNA, il 46% delle MCI si sono verificate nei portatori di pacemaker, con tassi di MCI simili nei pazienti con cardiomiopatia isolata e in quelli con fenotipo neuromuscolare⁶¹¹. I pazienti con disturbi della conduzione presentano spesso aritmie ventricolari complesse^{612,613,615}. In due studi condotti in pazienti con mutazioni del gene LMNA candidati a stimolazione permanente con impianto di ICD, gli interventi dell'ICD sono risultati appropriati nel 42% e 52% dei pazienti a 3 e 5 anni, rispettivamente^{612,613}. Sulla base di questi dati, nella pratica clinica viene preso in considerazione l'impianto di ICD piuttosto che di pacemaker nei pazienti con malattie del sistema di conduzione dovute a mutazioni del gene LMNA^{614,620}. Per gli ulteriori fattori di rischio clinici per tachiaritmie ventricolari e morte improvvisa riscontrati in pazienti con cardiomiopatia dilatativa LMNA-correlata si rimanda alla Tabella 18 dell'Addenda online. La CRT(D) deve essere presa in considerazione nei pazienti con BAV e FEVS <50% nei quali si prevede un'elevata percentuale di stimolazione ventricolare destra (sezione 6 e Tabella 18 dell'Addenda online). Di recente è stato sviluppato e validato un modello per il calcolo dello score di rischio per aritmie ventricolari potenzialmente fatali nel contesto delle laminopatie (https:// Imna-risk-vta.fr/)616.

Raccomandazione per i pazienti con mutazioni del gene LMNA (per la relativa letteratura si rimanda alla Tabella 18 dell'Addenda online)

Raccomandazione	Classea	Livellob
La terapia con ICD con capacità di stimolazione deve essere presa in considerazione nei pazienti con mutazioni del gene LMNA, incluse la distrofia muscolare di Emery-Dreifuss o dei cingoli, che hanno i criteri convenzionali per l'impianto di pacemaker o che presentano un intervallo PR prolungato con BBS, quando l'aspettativa di vita sia di almeno 1 anno ⁶¹⁶ .	lla	C

BBS, blocco di branca sinistra; ICD, defibrillatore impiantabile.

*Classe della raccomandazione.

8.6.4 Mitocondriopatie

Le mitocondriopatie sono un gruppo eterogeneo di disturbi ereditari che esordiscono più frequentemente sotto forma di cardiomiopatie, disturbi della conduzione ed aritmie ventricolari^{621,622}. Nella sindrome di Kearns-Sayre, la più comune manifestazione cardiaca è rappresentata dalla malattia del sistema di conduzione, che può progredire fino a BAV completo ed essere causa di MCI⁶²³⁻⁶²⁵.

Raccomandazioni per la stimolazione nei pazienti con sindrome di Kearns-Sayre

Raccomandazioni	Classe ^a	Livellob
La stimolazione permanente deve essere presa in considerazione nei pazienti con sindrome di Kearns-Sayre che presentano un intervallo PR prolungato, BAV di qualsiasi grado, BBB o blocco fascicolare ^{c621-625} .	lla	С
La stimolazione permanente può essere presa in considerazione a scopo profilattico nei pazienti con sindrome di Kearns-Sayre che non presentano disturbi della conduzione cardiaca ^{c621-625} .	IIb	С

BAV, blocco atrioventricolare; BBB, blocco di branca; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ICD, defibrillatore impiantabile.

8.6.5 Malattie infiltrative e metaboliche

La cardiomiopatia infiltrativa è dovuta ad un anomalo deposito e accumulo di materiale patologico nell'interstizio miocardico, mentre le malattie da accumulo sono conseguenti all'accumulo intracellulare di tale materiale. La causa principale della cardiomiopatia infiltrativa è l'amiloidosi, mentre le malattie da accumulo sono dovute ad emocromatosi, malattia di Fabry e malattie da accumulo di glicogeno. Nei pazienti con amiloidosi cardiaca è frequente il riscontro di disturbi della conduzione, tachiaritmie e MCI. Sulla base delle attuali conoscenze, per la stimolazione cardiaca in questa categoria di pazienti si deve fare riferimento alle indicazioni convenzionali.

8.6.6 Malattie infiammatorie

Le malattie cardiache infiammatorie possono essere causate da infezioni (virali, batteriche come la malattia di Lyme, da protozoi, fungine, parassitarie), malattie autoimmuni (miocardite a cellule giganti, sarcoidosi, cardiopatia reumatica, connettiviti, miocardite eosinofila), sostanze tossiche (alcool, cocaina, terapie antitumorali, specie gli anticorpi monoclonali) e reazioni fisiche (radioterapia). L'interessamento del NAV e del sistema di conduzione ventricolare è più frequente rispetto al nodo del seno. La presenza di BAV può essere indicativa del coinvolgimento del setto nel processo infiammatorio e costituisce un fattore predittivo di outcome sfavorevole. La patologia a carico del muscolo cardiaco può indurre anche lo sviluppo di aritmie ventricolari.

Nei casi di malattia infiammatoria complicata da bradicardia, specie da BAV, deve essere instaurata possibilmente una terapia specifica, eventualmente con stimolazione temporanea di backup o somministrazione per via endovenosa di isoprenalina, altrimenti può essere sufficiente iniziare una

bLivello di evidenza.

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

^cQualora sia opportuna la stimolazione, le indicazioni alla CRT o alla terapia con ICD devono essere poste attenendosi alle relative linee quida.

terapia immunosoppressiva o attendere la risoluzione spontanea. Se la bradicardia non regredisce entro un lasso di tempo clinicamente ragionevole o si preveda che difficilmente potrà andare incontro a risoluzione (es. dopo radioterapia), allora è indicata la stimolazione permanente. Prima di scegliere il tipo di dispositivo da utilizzare devono essere valutate le indicazioni all'impianto di ICD e/o alla CRT in alternativa al pacemaker mono- o bicamerale, in quanto nella maggior parte dei casi di bradicardia indotta da una malattia infiammatoria può anche riscontrarsi una ridotta contrattilità miocardica e fibrosi ventricolare.

8.6.6.1 SARCOIDOSI

La sarcoidosi, che più frequentemente coinvolge il setto interventricolare basale, può portare alla comparsa di BAV intermittente o persistente. In un registro finlandese, 143 pazienti su 325 (44%) con diagnosi di sarcoidosi cardiaca hanno manifestato un BAV di terzo o secondo grado tipo Mobitz II in assenza di altra malattia cardiaca causale⁶²⁶. Una storia di sincope, presincope o palpitazioni può rendere ragione dell'insorgenza di bradicardia, ma può anche giustificare l'occorrenza di tachiaritmie ventricolari. Nei pazienti con sarcoidosi cardiaca clinicamente accertata, la presentazione clinica più comune è rappresentata dal BAV^{627,628}. Il procedimento diagnostico comprende il monitoraggio ECG, l'esame ecocardiografico, la risonanza magnetica cardiaca e la biopsia miocardica o di altri tessuti coinvolti. La tomografia ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio può essere utile⁶²⁹. Le possibilità di risoluzione del BAV e il suo decorso mediante terapia immunosoppressiva sono tuttora poco chiare⁶³⁰, ma possono essere limitate⁸⁸. Sono disponibili dati a lungo termine derivati prevalentemente da uno studio prospettico canadese (32 pazienti)⁶²⁷, uno studio retrospettivo giapponese (22 pazienti)628 e un registro finlandese (325 pazienti)626. Tenuto conto dell'imprevedibilità della reversibilità del disturbo di conduzione, la stimolazione permanente deve essere presa in considerazione anche nei pazienti con BAV transitorio⁶³¹. Il trattamento immunosoppressivo può comportare un aumentato rischio di infezione del dispositivo ma, comunque, non esistono dati certi a

Raccomandazioni per la stimolazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca

Raccomandazioni	Classea	Livellob
L'impianto di un dispositivo con capacità di stimolazione cardiaca deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano BAV transitorio o permanente ^{c88,629,630} .	lla	С
L'impianto di CRT-D deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi e FEVS <50% che presentano un'indicazione alla stimolazione permanente ^{631,634} .	lla	С

BAV, blocco atrioventricolare; CRT-D, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, defibrillatore impiantabile.

sostegno dell'impianto di dispositivo prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva. I pazienti con sarcoidosi cardiaca e BAV sono ad alto rischio di MCI durante il follow-up a lungo termine, anche quando presentano valori di FEVS >35%⁶²⁶. I pazienti che mostrano anche solo una riduzione lieve o moderata della FEVS (35-49%) sono a maggior rischio di MCI^{632,633}. Pertanto, nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che sono candidabili a cardiostimolazione e presentano una FEVS <50%, deve essere preso in considerazione l'impianto di un dispositivo per CRT-D invece che di un pacemaker⁶³⁴ (vedi sezione 6).

8.7 Stimolazione cardiaca in gravidanza

Il parto naturale non comporta rischi aggiuntivi per le madri con blocco cardiaco congenito completo, a meno che non sussistano controindicazioni per motivi ostetrici⁶³⁵. Nelle donne che presentano un ritmo di scappamento giunzionale con complesso QRS stretto e stabile può non essere necessario l'impianto di pacemaker oppure l'impianto può essere differito post-parto dopo aver accertato l'assenza di fattori di rischio (sincope, pause di durata di 3 volte superiore al ciclo del ritmo ventricolare di scappamento, QRS largo, intervallo QT prolungato, ectopia ventricolare complessa, freguenza cardiaca media diurna <50 b/min). Le donne con blocco cardiaco completo che presentano invece un ritmo di scappamento lento con QRS largo devono essere sottoposte ad impianto di pacemaker durante la gravidanza. I rischi correlati all'impianto sono generalmente bassi e la procedura può essere eseguita in sicurezza, soprattutto se il feto ha superato l'ottava settimana di gestazione. Allo scopo di alleviare sintomi della bradicardia si può procedere all'impianto di pacemaker in qualsiasi fase della gravidanza mediante guida ecografica o mappaggio elettroanatomico che consente di ridurre al minimo i tempi di fluoroscopia^{636,637}.

9. SPECIFICHE CONSIDERAZIONI SULL'IMPIANTO DI DISPOSITIVI E SULLA GESTIONE PERIOPERATORIA

9.1 Considerazioni generali

In presenza di segni clinici di infezione attiva e/o febbre, l'impianto di pacemaker permanente (e di pacemaker leadless) deve essere differito fino a quando il paziente non sia apirettico da almeno 24 h. È opportuno che i pazienti nei quali viene somministrata la terapia antibiotica completino il ciclo di trattamento e siano apirettici da almeno 24h prima di procedere all'impianto definitivo di pacemaker, a meno che non sia necessaria la stimolazione in urgenza. Possibilmente deve essere evitato il ricorso alla stimolazione transvenosa temporanea. Nei pazienti che necessitano di stimolazione urgente deve essere attuata la stimolazione transvenosa temporanea, preferibilmente con accesso tramite vena giugulare o succlavia/ laterale/ascellare⁶³⁸. In uno studio prospettico multicentrico su 6319 pazienti, uno stato febbrile nelle 24h antecedenti l'impianto (OR 5.83, IC 95% 2.00-16.98) e la stimolazione temporanea prima dell'impianto (OR 2.46, IC 95% 1.09-5.13) hanno mostrato una correlazione positiva con l'occorrenza di infezione del dispositivo⁶³⁹. Nel caso di pazienti con infezione cronica ricorrente può essere preso in considerazione l'impianto mini-invasivo di un pacemaker epicardico.

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

^cQualora sia opportuna la stimolazione in caso di sarcoidosi, le indicazioni alla terapia con ICD devono essere poste attenendosi alle relative linee guida.

9.2 Profilassi antibiotica

L'impiego della profilassi antibiotica sistemica in fase preoperatoria è raccomandata come standard di cura nelle procedure di impianto di pacemaker. Una singola dose di antibiotico a scopo profilattico (cefazolina 12 g e.v. o flucloxacillina 12 g e.v.) somministrata 30-60 min prima della procedura [o 90-120 min prima nel caso della vancomicina (15 mg/kg)] riduce significativamente il rischio di infezione⁶⁴⁰⁻⁶⁴³. La profilassi antibiotica deve comprendere farmaci attivi contro le specie di *S. aureus*, ma non è raccomandata la copertura routinaria per *S. aureus* meticillino-resistente. L'utilizzo della vancomicina deve essere guidata dal rischio di colonizzazione del paziente da *S. aureus* meticillino-resistente e dalla prevalenza del batterio nella relativa istituzione⁶³⁸.

Al contrario, la profilassi antibiotica postoperatoria non riduce l'incidenza dell'infezione^{644,645}.

9.3 Ambiente operatorio e antisepsi cutanea

La procedura di impianto di pacemaker deve essere eseguita in un ambiente operatorio conforme agli standard di sterilità secondo quanto previsto per le altre procedure chirurgiche di impianto^{638,646}.

Sulla base dei dati relativi a procedure chirurgiche e transcatetere, l'antisepsi cutanea deve essere effettuata con clorexidina in soluzione alcolica anziché con iodopovidone alcolico^{647,648}. In un RCT di ampie dimensioni che ha incluso 2546 pazienti, l'uso di clorexidina in soluzione alcolica è risultato associato a una minore incidenza di infezioni a breve termine correlate al catetere intravascolare (HR 0.15, IC 95% 0.05-0.41; p=0.0002)⁶⁴⁷.

9.4 Gestione dell'anticoagulazione

È ampiamente riconosciuto che lo sviluppo di un ematoma della tasca dopo impianto di un pacemaker aumenta in maniera significativa il rischio di successiva infezione della tasca^{641,643,649}. Lo studio BRUISE CONTROL (Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled Trial) ha dimostrato che un ematoma della tasca clinicamente significativo costituisce un fattore di rischio indipendente per successiva infezione del dispositivo (HR 7.7, IC 95% 2.9-20.5; p<0.0001)⁶⁴⁹. Pertanto, è di estrema importanza adottare ogni misura atta a prevenire l'ematoma della tasca in fase postoperatoria.

L'embricazione con eparina per l'impianto di pacemaker in pazienti in terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K comporta un aumento significativo di 4.6 volte del rischio di ematoma della tasca nel postoperatorio rispetto ad una strategia che preveda la prosecuzione del trattamento con warfarin⁶⁵⁰. Un adeguato controllo dell'international normalized ratio (INR) e il passaggio temporaneo dalla duplice alla singola terapia antiaggregante piastrinica possono ridurre significativamente il rischio di ematoma e il tasso di infezione rispettivamente del 75% e 74% rispetto all'embricazione con eparina⁶⁵¹.

Per quanto riguarda gli anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti, lo studio BRUISE CONTROL-2 (Randomized Controlled Trial of Continued Versus Interrupted Direct Oral Anti-Coagulant at the Time of Device Surgery) è stato interrotto anticipatamente per futilità a seguito del riscontro di un tasso di eventi di gran lunga inferiore a quanto previsto, suggerendo tuttavia che, sulla base dello scenario clinico e della terapia antipiastrinica concomitante, può essere ragionevole

sia sospendere che continuare il trattamento con anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti al momento dell'impianto del dispositivo⁶⁵².

I pazienti in trattamento con duplice terapia antiaggregante piastrinica sono a più alto rischio di ematoma della tasca nel postoperatorio rispetto ai pazienti trattati con sola aspirina o che non ricevono terapia antipiastrinica. In questi casi, il trattamento con inibitori del recettore P2Y₁₂ deve essere sospeso possibilmente 3-7 giorni prima della procedura (a seconda dell'agente utilizzato) dopo aver effettuato una valutazione del rischio su base individuale^{638,653,654}. Nella Tabella 11 sono riportati maggiori dettagli sulla gestione della terapia anticoagulante in caso di procedura di impianto di pacemaker.

9.5 Accesso venoso

Il posizionamento degli elettrocateteri transvenosi per l'impianto di pacemaker viene eseguito generalmente mediante accesso venoso attraverso la vena cefalica, succlavia o ascellare. In caso di segni clinici di occlusione della vena succlavia o della vena anonima, l'imaging preoperatorio (venografia o TC del torace) può rivelarsi utile per pianificare l'accesso venoso o un sito di accesso alternativo prima della procedura. Qualora l'accesso venoso superiore non sia percorribile, in alternativa si può prevedere l'impianto di un elettrocatetere transfemorale o l'impianto di un dispositivo leadless o di elettrocateteri epicardici.

L'utilizzo della tecnica di Seldinger comporta un rischio di pneumotorace, emotorace, puntura arteriosa accidentale e lesioni al plesso brachiale durante la puntura della vena succlavia e (meno frequentemente) della vena ascellare, al quale si può ovviare adottando l'approccio via vena cefalica, che consente l'inserimento degli elettrocateteri sotto visione diretta. L'accesso attraverso la vena succlavia è associato a un rischio 7.8 volte maggiore di pneumotorace⁶⁵⁸. I dati prospettici sulla puntura della vena ascellare indicano un minor rischio di complicanze legate al sito di accesso rispetto alla puntura della vena succlavia⁶⁵⁹. La puntura della vena ascellare eco-guidata è stata descritta come una tecnica utile, nonché sicura e scevra da complicanze⁶⁶⁰.

Relativamente al malfunzionamento dell'elettrocatetere dopo l'impianto, alcune evidenze dimostrano che l'accesso dalla vena ascellare si associa a tassi inferiori di malfunzionamento dell'elettrocatetere nel follow-up a lungo termine. In uno studio retrospettivo su 409 pazienti, ad un follow-up medio di 73.6 ± 33.1 mesi il malfunzionamento dell'elettrocatetere si è verificato nell'1.2% dei pazienti in cui era stata eseguita la puntura della vena ascellare avvalendosi della venografia con contrasto, nel 2.3% dei pazienti sottoposi ad incisione della vena cefalica e nel 5.6% dei pazienti in cui era stato effettuato l'accesso tramite vena succlavia. All'analisi di regressione multivariata, l'unico fattore predittivo di malfunzionamento dell'elettrocatetere è risultata la puntura della vena succlavia e non della vena ascellare (HR 0.26, IC 95% 0.071-0.954; p=0.042). Nell'esaminare i tassi di successo dei diversi approcci di accesso venoso, quello attraverso la vena cefalica ha mostrato il tasso di successo più basso (78.2% vs 97.6% con accesso ascellare vs 96.8% con accesso succlavio; p<0.001)⁶⁶¹.

9.6 Considerazioni sugli elettrocateteri

Nello scegliere tra un elettrocatetere stimolatore a fissazione attiva o passiva in atrio o ventricolo destro deve essere preso

Tabella 11. Gestione dell'anticoagulazione nelle procedure di impianto di pacemaker.

	Duplice terapia ar	ntiaggregante 655,656	NOAC ⁶⁵²	AVK ⁶⁵⁰	TAO + terapia antiaggregante ⁶⁵⁷
	Rischio tromb	otico post-PCI			
	Intermedio-basso >1 mese dalla PCI >6 mesi tra sindrome coronarica acuta e PCI indice	Alto <1 mese dalla PCI <6 mesi tra sindrome coronarica acuta e PCI indice			
Basso rischio emorragico procedurale Primo impianto Alto rischio emorragico procedurale Sostituzione, upgrade/revisione del dispositivo	Continuare aspirina E Sospendere inibitori P2Y ₁₂ : Ticagrelor almeno 3 giorni prima dell'intervento Clopidogrel almeno 5 giorni prima dell'intervento Prasugrel almeno 7 giorni prima dell'intervento	Chirurgia elettiva: Considerare il rinvio In caso contrario: Continuare aspirina Continuare inibitore P2Y ₁₂ Continuare aspirina E Sospendere inibitori P2Y ₁₂ : Ticagrelor almeno 3 giorni prima dell'intervento Clopidogrel almeno 5 giorni prima dell'intervento Prasugrel almeno 7 giorni prima dell'intervento Terapia ponte con inibitori GP Ilb/Illa	Continuare o sospendere a giudizio dell'operatore. Se si decide di sospenderli, basarsi sui valori di CICr e sul tipo di NOAC per le tempistiche di sospensione preprocedurali	Continuare	Continuare TAO (AVKª o NOAC). Sospendere l'antiaggregante sulla base dell'analisi del rischio-beneficio individuale

AVK, antagonisti della vitamina K; ClCr, clearance della creatinina; GP, glicoproteina; INR, international normalized ratio; NOAC, anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; TAO, terapia anticoagulante orale.

alNR target in range terapeutico.

in considerazione il potenziale rischio di perforazione e pericardite, così come la facilità di estrazione. Gli elettrocateteri a fissazione attiva possono causare più frequentemente versamento pericardico e perforazione cardiaca, mentre quelli a fissazione passiva, in ragione della punta dell'elettrocatetere non isodiametrica, possono comportare un minor successo procedurale e un maggior rischio di complicanze in caso di estrazione, anche se questo aspetto resta comunque da chiarire, possibilmente nel contesto di un RCT, ed è tuttora in fase di valutazione⁶⁶².

Per quanto riguarda il rischio di perforazione, in uno studio non randomizzato e non controllato su 3815 pazienti sottoposti ad impianto di elettrocatetere in ventricolo destro, non sono state osservate differenze nell'incidenza di perforazioni del miocardio tra elettrocateteri a fissazione attiva e passiva (0.5% vs 0.3%; p=0.3)⁶⁶³. Gli elettrocateteri a fissazione attiva consentono anche la stimolazione selettiva di regioni del ventricolo destro a pareti lisce (es. il setto medio); di contro, nel caso dell'AD che presenta una parete più sottile, è stato riportato un rischio di perforazione della parete libera. Alcuni operatori preferiscono impiantare elettrocateteri a fissazione passiva nei pazienti ad alto rischio di perforazione (es. pazienti anziani). Tuttavia, sulla base dell'opinione degli esperti e dei risultati di uno studio retrospettivo monocentrico sugli

elettrocateteri degli ICD (637 pazienti), nei pazienti giovani è raccomandato l'utilizzo di elettrocateteri a fissazione attiva in atrio o ventricolo destro ai fini di una eventuale estrazione futura⁶⁶⁴.

Due aspetti importanti da tenere conto nell'impianto di elettrocateteri in seno coronarico riguardano la stabilità dell'elettrocatetere e la stimolazione del nervo frenico; in particolare gli elettrocateteri quadripolari sembrano presentare notevoli vantaggi. I tassi di revisione dell'elettrocatetere per la stimolazione del nervo frenico sono significativamente inferiori rispetto a quelli degli elettrocateteri bipolari^{665,666}; inoltre, gli elettrocateteri quadripolari hanno una maggiore stabilità in quanto generalmente possono essere incuneati nel vaso target. Quando collocati in posizione apicale per incunearli nel vaso, l'utilizzo dei poli prossimali evita la stimolazione apicale. Pertanto, gli elettrocateteri quadripolari sono raccomandati per l'impianto in seno coronarico. Sono stati sviluppati degli elettrocateteri VS a fissazione attiva tramite un'elica laterale che hanno dimostrato avere una stabilità affidabile, oltre a facilitare l'accesso al sito di stimolazione target e ad avere una soglia di stimolazione VS stabile a lungo termine. I risultati ottenuti con l'impiego di elettrocateteri bipolari e quadripolari a fissazione attiva sono analoghi a quelli degli elettrocateteri quadripolari a fissazione passiva. Il disegno

dell'elettrocatetere con un meccanismo di fissazione attiva tramite un'elica laterale è stato sviluppato per consentirne l'estrazione a lungo termine, anche se resta da dimostrare la facilità della procedura⁶⁶⁷⁻⁶⁶⁹.

9.7 Posizionamento dell'elettrocatetere

La stimolazione ventricolare viene eseguita tradizionalmente dall'apice del ventricolo destro. Con l'introduzione degli elettrocateteri a fissazione attiva, sono stati valutati siti di stimolazione alternativi come il setto a livello dell'RVOT o il setto medio allo scopo di fornire una stimolazione più fisiologica. Tuttavia, a distanza di 20 anni dai primi studi, il beneficio clinico della stimolazione destra non apicale è ancora fonte di incertezza⁶⁷⁰, in parte imputabile al posizionamento variabile dell'elettrocatetere, che spesso viene collocato inavvertitamente sulla parete libera anteriore, determinando un outcome sfavorevole⁶⁷¹⁻⁶⁷³. Il principale vantaggio della stimolazione settale è dato probabilmente dal fatto che consente di evitare la perforazione della parete libera. In uno studio condotto su 2200 pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker o di elettrocatetere per ICD, il posizionamento in sede apicale è risultato associato in maniera indipendente a perforazione cardiaca (OR 3.37; p=0.024)⁴²⁰. Pertanto, nei pazienti ad aumentato rischio di perforazione, come quelli anziani specie se con un indice di massa corporea <20 kg/m² o di sesso femminile, può essere preferibile il posizionamento dell'elettrocatetere in sede settale670,674

L'impianto di elettrocatetere a livello del setto medio può essere problematico (ancor più se a livello dell'RVOT, che è un'area di dimensioni più piccole); a questo riguardo può essere utile acquisire immagini fluoroscopiche multiple e avvalersi di mandrini preformati, come descritto in un recente documento di consenso dell'EHRA³⁴. In questo contesto è importante rammentare che l'accuratezza e la riproducibilità della valutazione fluoroscopica del posizionamento dell'elettrocatetere in ventricolo destro sono spesso imprecise⁴²¹.

Quando l'elettrocatetere viene posizionato in apice destro si raccomanda di acquisire immagini fluoroscopiche multiple allo scopo di accertarsi che non risulti collocato accidentalmente in un ramo tributario del seno coronarico o in ventricolo sinistro attraverso uno shunt intracardiaco o un accesso arterioso.

Il seno coronarico può essere utilizzato per la stimolazione VS senza dover attraversare la valvola tricuspide, nonché in caso di altre difficoltà nel posizionare l'elettrocatetere in ventricolo destro (es. in presenza di protesi valvolare tricuspidale). In pazienti selezionati, l'outcome è analogo a quello della stimolazione VD^{675,676}.

Il sito preferenziale per la stimolazione atriale è generalmente l'auricola destra. L'atrio laterale può comportare un rischio di cattura del nervo frenico^{677,678}. Siti di stimolazione alternativi allo scopo di prevenire la comparsa di FA come il fascio di Bachmann e la regione dell'ostio del seno coronarico non hanno dimostrato alcun beneficio e non sono raccomandati nella pratica routinaria^{679,680}.

9.8 Tasca del dispositivo

Negli ultimi anni si è accresciuta la consapevolezza che la tasca del dispositivo può essere fonte di complicanze, facendo sì che nella terapia con dispositivi si ponesse sempre più attenzione ad evitare eventuali infezioni della tasca. Il ruolo degli ematomi della tasca nello sviluppo di infezioni è stato

Raccomandazioni per l'impianto di dispositivi e la gestione perioperatoria

Raccomandazioni	Classea	Livellob
Per ridurre il rischio di infezione del CIED è raccomandata la profilassi antibiotica preoperatoria da somministrare entro 1 h dall'incisione cutanea ^{641,643,686} .	1	Α
Per l'antisepsi cutanea deve essere presa in considerazione la clorexidina in soluzione alcolica invece del iodopovidone alcolico ^{647,648} .	lla	В
Per l'accesso venoso deve essere presa in considerazione come prima scelta la vena cefalica o ascellare ^{658,659} .	lla	В
Per confermare il corretto posizionamento del catetere nel ventricolo deve essere presa in considerazione l'acquisizione di multiple immagini fluoroscopiche.	lla	С
Per l'impianto di cateteri nel seno coronarico devono essere presi in considerazione come prima scelta i cateteri quadripolari ^{665,666,687} .	lla	С
Prima di richiudere la ferita deve essere preso in considerazione il lavaggio della tasca del dispositivo con sola soluzione fisiologica ^{683,684} .	lla	С
Nei pazienti sottoposti a reintervento su CIED può essere preso in considerazione l'uso di un involucro antibatterico a rilascio di antibiotici ^{685,688} .	IIb	В
Nei pazienti ad alto rischio di perforazione cardiaca (es. di età avanzata, con pregressa perforazione, basso indice di massa corporea, di sesso femminile) può essere presa in considerazione la stimolazione del setto medio-ventricolare ^{420,674} .	llb	c
Nelle procedure di impianto di pacemaker in pazienti con possibili complicanze correlate alla tasca, come quelli ad alto rischio di erosione per basso indice di massa corporea, affetti da sindrome di Twiddler o per motivi estetici, può essere preso in considerazione l'alloggiamento del dispositivo in una tasca sottomuscolare.	IIb	С
Nei pazienti in terapia anticoagulante non è raccomandata l'embricazione con eparina ^{650,689} .	Ш	Α
L'impianto di pacemaker permanente non è raccomandato nei pazienti con stati febbrili. In tali casi la procedura deve essere differita fino a quando il paziente non sia apirettico da almeno 24 h ^{638,639} .	III	В

CIED, dispositivo elettronico cardiovascolare impiantabile.

discusso in precedenza. Ovviamente, oltre ad un'adeguata gestione della terapia anticoagulante, è della massima importanza adottare una tecnica chirurgica appropriata con una meticolosa gestione dell'emostasi.

La maggior parte dei pacemaker viene impiantata creando una tasca sottocutanea⁶⁸¹. Nei pazienti con basso indice

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

di massa corporea e quindi con scarso tessuto sottocutaneo, in quelli affetti da sindrome di Twiddler o per motivi estetici, può essere preferibile la creazione di una tasca sottomuscolare, anche se ciò può richiedere una sedazione più profonda durante l'impianto o la sostituzione del generatore in quanto maggiormente dolorosi. Ad oggi, non ci sono dati derivati da RCT che abbiano confrontato i due approcci. I dati relativi a 1000 pazienti sottoposti ad impianto di ICD hanno mostrato tempi procedurali significativamente più brevi nei pazienti nei quali il dispositivo era stato posizionato in una tasca sottocutanea, senza differenze significative nell'occorrenza di ematomi della tasca, né nella percentuale cumulativa dei pazienti liberi da complicanze durante il follow-up⁶⁸².

Il lavaggio della tasca con soluzione fisiologica alla fine della procedura favorisce la diluizione di possibili contaminanti e rimuove frammenti tissutali dalla ferita prima della sua chiusura^{683,684}. L'aggiunta di antibiotici alla soluzione di lavaggio non riduce il rischio di infezioni del dispositivo⁶⁸³.

Nello studio WRAP-IT (World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial), che ha valutato l'effetto di un involucro antibatterico assorbibile a rilascio di antibiotico sullo sviluppo di infezioni postoperatorie dei CIED, un totale di 6983 pazienti sottoposti a revisione della tasca del CIED, sostituzione del generatore, upgrade del sistema o primo impianto di CRT-D sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere o meno l'involucro antibiotico. L'incidenza di infezione del CIED nei pazienti che avevano ricevuto l'involucro antibatterico è risultata dello 0.7% vs 1.2% nel gruppo di controllo (HR 0.6, IC 95% 0.36-0.98; p=0.04), mentre non sono stati osservati effetti sull'incidenza di infezione nel sottogruppo sottoposto ad impianto di pacemaker⁶⁸⁵. Tenendo conto degli aspetti di costo-efficacia, l'utilizzo dell'involucro antibiotico può essere preso in considerazione nei portatori di pacemaker ad alto rischio di infezione del CIED. I fattori di rischio da considerare in questo contesto sono la malattia renale allo stadio terminale, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, il diabete mellito e le procedure di sostituzione, revisione o upgrade del dispositivo⁶³⁸.

10. COMPLICANZE DELLA STIMOLAZIONE CARDIACA E DELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

10.1 Complicanze generali

La stimolazione cardiaca e la CRT sono entrambe associate ad un considerevole rischio di complicanze (Tabella 12), la maggior parte delle quali si verificano nella fase perioperatoria^{429,690}, seppur un discreto rischio permane anche al follow-up a lungo termine⁶⁹¹. Nello studio MOST, l'incidenza di complicanze dopo impianto di pacemaker bicamerale è risultata del 4.8% a 30 giorni, del 5.5% a 90 giorni e del 7.5% a 3 anni⁶⁹²; tuttavia, dati del "mondo reale" indicano un rischio più elevato^{690,693}. In un recente studio su oltre 81 000 pazienti sottoposti a impianto *de novo* di CIED è stata documentata un'incidenza di complicanze maggiori dell'8.2% a 90 giorni dalla dimissione, a fronte invece di una bassa mortalità intraospedaliera (0.5%) e a 30 giorni (0.8%)⁶⁹⁴.

Generalmente il rischio di complicanze aumenta parallelamente alla complessità del dispositivo e si osserva più frequentemente nel contesto di upgrade dei dispositivi o di revisioni dell'elettrocatetere piuttosto che di procedure di im-

pianto de novo. In uno studio di coorte danese sono state registrate complicanze nel 9.9% dei pazienti sottoposti a primo impianto e nel 14.8% di quelli sottoposti ad upgrade o revisione dell'elettrocatetere³⁵⁴. Le procedure di sola sostituzione del generatore sono risultate associate ad un rischio di complicanze più basso (5.9%). Nel registro prospettico REPLACE è stata riportata un'analoga incidenza di complicanze (4%) correlate alle procedure di sostituzione del generatore, ma con un rischio più elevato nei pazienti sottoposti ad impianto di uno o più elettrocateteri aggiuntivi (fino al 15.3%)⁶⁹⁵. Di conseguenza, le complicanze maggiori si sono verificate molto più frequentemente a seguito di procedure di upgrade a CRT, come confermato anche in un'ampia coorte di pazienti statunitensi³³⁹ e in uno studio osservazionale prospettico italiano⁶⁹⁶. I tassi di complicanze procedurali aumentano anche in funzione del burden di comorbilità⁶⁹⁷.

Pertanto, nel valutare l'opportunità di upgrading a sistemi più complessi è necessario uno scrupoloso processo decisionale condiviso. Questo vale anche per i casi di sostituzione profilattica di generatori ed elettrocateteri di CIED dopo "recall", uno scenario in cui i rischi procedurali devono essere attentamente soppesati rispetto ai rischi associati al malfunzionamento del dispositivo o dell'elettrocatetere⁶⁹⁸.

Nel complesso, l'incidenza di complicanze è strettamente correlata ai volumi di impianto individuali e di ciascun centro^{429,658,693}. Nelle procedure effettuate da operatori inesperti che avevano eseguito meno di 25 impianti è stato evidenziato un aumento dei tassi di complicanze del 60% ⁴²⁹. I dati derivati da un ampio programma assicurativo nazionale di qualità per pacemaker e CRT-P hanno dimostrato una correlazione inversa tra il volume annuale di impianti dei centri ospedalieri ed i tassi di complicanze, con la maggiore differenza osservata nel primo (1-50 impianti/anno) e secondo quintile (51-90 impianti/anno)⁶⁹⁹. Inoltre, le procedure d'emergenza o eseguite al di fuori dell'orario di lavoro sono risultate associate a tassi di complicanze più elevati³⁵⁴. Questi dati indicano chiaramente che le procedure di impianto di CIED devono essere eseguite da operatori e in centri con un adeguato volume procedurale.

10.2 Complicanze particolari

10.2.1 Complicanze correlate all'elettrocatetere

Gli elettrocateteri dei pacemaker sono spesso causa di complicanze dovute a dislocazione, difetti di isolamento, fratture dell'elettrocatetere e problemi di sensing o di soglia di stimolazione. In una coorte danese, gli interventi correlati all'elettrocatetere (2.4%) hanno rappresentato la complicanza maggiore più frequente³⁵⁴. Gli elettrocateteri per la stimolazione VS comportano un maggior rischio di complicanze quali dislocazione e dissezione o perforazione dei rami del seno coronarico⁷⁰⁰. In un registro nazionale, l'utilizzo di elettrocateteri in ventricolo sinistro (4.3%) è risultato più frequentemente associato a complicanze rispetto a quelli in AD (2.3%) e in ventricolo destro (2.2%)⁴²⁹. I dispositivi per CRT (OR 3.3) e gli elettrocateteri in AD a fissazione passiva (OR 2.2) rappresentavano i maggiori fattori predittivi di rischio.

In una metanalisi di 25 studi sulla CRT sono state riportate complicanze meccaniche nel 3.2% dei pazienti (tra cui dissezione o perforazione del seno coronarico, versamento pericardico o tamponamento cardiaco, pneumotorace ed emotorace), altri problemi correlati agli elettrocateteri nel 6.2% e infezioni nell'1.4%. La mortalità periprocedurale è risultata dello 0.3%³⁶⁹.

Tabella 12. Complicanze correlate all'impianto di pacemaker e alla terapia di resincronizzazione cardiaca.

Incidenza delle complicanze dopo terapia con CIED	%
Reinterventi per problematiche correlate al catetere ^{354,639-690,692,695,700,701}	1.0-5.9
(dislocazione, malposizionamento, frattura del catetere come nella sindrome del crush succlavio, ecc.)	
Infezioni correlate al CIED, <12 mesi ^{354,639,641,645,685,695,702}	0.7-1.7
Infezioni superficiali ³⁵⁴	1.2
Infezioni della tasca ³⁵⁴	0.4
Infezioni sistemiche ³⁵⁴	0.5
Infezioni correlate al CIED, >12 mesi ⁷⁰²⁻⁷⁰⁹	1.1-4.6
Infezioni della tasca ⁷⁰²	1.3
Infezioni sistemiche ^{702,705}	0.5-1.2
Pneumotorace ^{354,658,690,692,700,701,707}	0.5-2.2
Emotorace ⁶⁹⁵	0.1
Lesioni del plesso brachiale ⁶⁹⁵	<0.1
Perforazione cardiaca ^{354,663,690,692,695}	0.3-0.7
Dissezione/perforazione del seno coronarico ^{288,710}	0.7-2.1
Revisione dovuta a dolore/malessere ^{354,690}	0.1-0.4
Stimolazione diaframmatica con necessità di reintervento ^{665,711-713}	0.5-5
Ematoma ^{354,639,650,652,654,690,700,714,715}	2.1-5.3
Insufficienza tricuspidale ⁷¹⁶⁻⁷¹⁸	5-15
Sindrome da pacemaker ^{146,701,719}	1-20
Problemi connessi al generatore/catetere ^{354,639,690}	0.1-1.5
Trombosi venosa profonda (acuta o cronica) ^{354,720,721}	0.1-2.6
Qualsiasi complicanza ^{354,639,690,692,695,707,722,723}	5-15
Mortalità (<30 giorni) ^{354,694}	0.8-1.4

CIED, dispositivo elettronico cardiovascolare impiantabile.

10.2.2 Ematoma

L'ematoma della tasca è una complicanza frequente (2.1-9.5%), che generalmente può essere gestita in maniera conservativa. L'evacuazione, necessaria nello 0.3-2% dei casi, è associata a un aumento del rischio di infezione di circa 15 volte⁶³⁹. Inoltre, i pazienti che sviluppano un ematoma della tasca vanno incontro ad ospedalizzazioni più prolungate e ad una mortalità intraospedaliera più elevata (2.0% vs 0.7%)⁷²⁴. Pertanto, è fondamentale adottare precauzioni appropriate, limitando il reintervento ai soli pazienti che presentano dolore grave, sanguinamento persistente, deiscenza della linea di sutura e manifestazioni di imminente necrosi cutanea. Molti ematomi possono essere prevenuti mediante un'accurata emostasi e una gestione ottimale della terapia antipiastrinica e anticoagulante.

10.2.3 Infezioni

L'infezione è una delle complicanze più preoccupanti correlate ai CIED, essendo causa di morbilità, mortalità e costi sanitari significativi^{725,726}. I tassi di infezione sono più elevati in caso di sostituzione o upgrading del dispositivo⁶⁹⁵, così come per l'impianto di ICD o di dispositivi per CRT rispetto al semplice impianto di pacemaker⁷²⁷. Olsen et al.⁷⁰² hanno riportato il rischio "lifetime" di infezione del sistema in portatori di pacemaker (1.19%), ICD (1.91%), CRT-P (2.18%) e CRT-D (3.35%), evidenziando in particolare che i pazienti sottoposti a reintervento, quelli con pregressa infezione correlata al dispositivo, di sesso maschile e più giovani presentavano un rischio significativamente più elevato di infezione.

Analoghi risultati sono stati riportati in un'ampia coorte di pazienti sottoposti ad impianto di ICD, con tassi di infezione dell'1.4% per l'ICD monocamerale, dell'1.5% per l'ICD bicamerale e del 2.0% per l'ICD biventricolare⁷²⁸. Inoltre, il reintervento precoce (OR 2.70), una pregressa chirurgia valvolare (OR 1.53), il reimpianto (OR 1.35), l'insufficienza renale in dialisi (OR 1.34), la malattia polmonare cronica (OR 1.22), la malattia cerebrovascolare (OR 1.17) e l'uso del warfarin (OR 1.16) sono risultati associati ad un aumentato rischio di infezione⁷⁰². Le infezioni inoltre sono state riscontrate più frequentemente a seguito dell'utilizzo di pacemaker temporaneo o in caso di altre procedure prima dell'impianto (OR 2.5 e 5.8, rispettivamente), di reinterventi precoci (OR 15) e in mancanza di profilassi antibiotica (OR 2.5)^{639,729}.

Ulteriori informazioni su come prevenire, diagnosticare e trattare le infezioni dei CIED sono disponibili in un recente documento di consenso dell'EHRA⁶⁴².

10.2.4 Interferenza con la valvola tricuspide

Gli elettrocateteri dei CIED possono interferire con la funzione della valvola tricuspide sia in fase intraoperatoria danneggiando i lembi valvolari o l'apparato sottovalvolare, sia nella fase cronica postoperatoria o successivamente all'estrazione dell'elettrocatetere, comportando un deterioramento emodinamico ed un outcome clinico avverso⁷³⁰, in quanto l'insufficienza tricuspidale moderato-severa si associa generalmente ad un eccesso di mortalità 731,732 con un'incidenza significativamente più elevata fra i portatori di CIED⁷³³. La prevalenza di insufficienza tricuspidale significativa (vale a dire di grado 2 o superiore) dopo impianto di CIED varia tra il 10% e il 39%. Nella maggior parte degli studi sono stati riportati maggiori effetti nocivi in correlazione con gli elettrocateteri di ICD e in presenza di multipli elettrocateteri in ventricolo destro^{45,46,49,445,642,685,697,709,728,730-732}. Resta dibattuta invece la questione dell'interferenza degli elettrocateteri con le bioprotesi valvolari tricuspidali dopo anuloplastica o intervento riparativo. Inoltre, non vi sono evidenze certe che la dissincronia VD indotta dalla stimolazione contribuisca significativamente al rigurgito tricuspidale. In un recente studio che ha incluso 63 pazienti randomizzati a stimolazione cardiaca con posizionamento degli elettrocateteri in apice o setto destro o in ventricolo sinistro attraverso il seno coronarico non è stato osservato alcun effetto sullo sviluppo di insufficienza tricuspidale⁷³⁴. Il work-up diagnostico dell'insufficienza tricuspidale correlata agli elettrocateteri dei CIED basato sulla valutazione clinica, emodinamica e soprattutto ecocardiografica (bi-, tridimensionale e Doppler) è spesso problematico⁷³⁵. Pur non essendovi ancora delle chiare indicazioni sulla gestione dell'insufficienza tricuspidale in presenza di elettrocateteri di CIED, è comunque necessario mantenere un alto livello di sospetto clinico, senza escludere la possibilità che un aggravamento dello SC possa essere imputabile all'effetto meccanico sulla mobilità o coaptazione dei lembi tricuspidali⁷³⁰. Le opzioni generali di trattamento comprendono la terapia medica volta ad alleviare la congestione, l'estrazione e l'accurato riposizionamento dell'elettrocatetere, e il ricorso a strategie di stimolazione alternative, come la stimolazione VS attraverso il seno coronarico o l'uso di elettrocateteri epicardici. Tuttavia, l'estrazione degli elettrocateteri transvenosi può di per sé comportare un danneggiamento della valvola tricuspide con consequente peggioramento dell'insufficienza tricuspidale. Se da un lato la stimolazione leadless consente di ovviare alla necessità di elettrocateteri transvalvolari, dall'altro può comunque impattare negativamente sulla funzione della valvola tricuspide, a causa della potenziale interferenza meccanica e dell'anormale attivazione ventricolare elettrica e meccanica⁷³⁶. Le indicazioni alla riparazione o sostituzione valvolare chirurgica nel contesto dell'insufficienza tricuspidale indotta da CIED seguono le attuali raccomandazioni basate sulla sintomatologia, sulla severità del rigurgito tricuspidale e sulla funzione VD. Nel valutare l'opportunità di procedere a chirurgia della valvola tricuspide, la gestione degli elettrocateteri in ventricolo destro deve attenersi alle raccomandazioni riportate nella sezione 8.2.3⁷³⁷. Di recente, le tecniche di riparazione della valvola tricuspide sono state oggetto di crescente interesse, ma le evidenze a favore di tali interventi nel contesto dell'insufficienza tricuspidale correlata agli elettrocateteri sono ancora limitate⁷³⁸.

10.2.5 Altre complicanze

Un rischio più elevato di complicanze è stato osservato nelle donne (soprattutto pneumotorace e perforazione cardiaca) e nei soggetti con basso indice di massa corporea^{354,739}. Nei pazienti di età >80 anni è stato anche riportato un minor rischio di reinterventi correlati all'elettrocatetere rispetto ai pazienti di età compresa tra 60 e 79 anni (1.0% vs 3.1%)³⁵⁴.

Infine, una sincronia AV subottimale può portare alla comparsa di sindrome da pacemaker, caratterizzata da onde cannone causate dalla contrazione contemporanea di atrio e ventricolo, sintomi di affaticamento, vertigini e ipotensione (vedi sezione 5). La stimolazione VD a lungo termine induce un pattern di attivazione ventricolare dissincrono che può favorire la progressione di una disfunzione VS e SC clinico. Le strategie da implementare per prevenire gli effetti negativi della stimolazione VD sono state discusse precedentemente (vedi sezione 6).

11. CONSIDERAZIONI GESTIONALI

Al fine di poter offrire un trattamento completo con continuità assistenziale deve essere adottata una gestione integrata dei portatori di pacemaker e di dispositivi per CRT ad opera di un team multidisciplinare e di concerto con il paziente ed i suoi familiari (vedi sezione 12). I programmi di assistenza integrata, che traggono origine dal modello di assistenza dei pazienti affetti da malattie croniche sviluppato da Wagner et al.⁷⁴⁰, sono indicati per i pazienti con pacemaker e CRT nell'ottica di garantire un approccio incentrato sul paziente e il suo coinvolgimento nel processo decisionale condiviso, contribuendo in linea di massima a migliorare l'outcome clinico e del paziente nella gestione delle aritmie⁷⁴¹⁻⁷⁴³ (vedi sezione 12). Gli specialisti che di volta in volta sono coinvolti nel team interdisciplinare sono selezionati in base alle esigenze del paziente e alla disponibilità locale dei servizi (Figura 13).

11.1 La risonanza magnetica nei pazienti con dispositivi cardiaci impiantabili

Nei pazienti portatori di pacemaker spesso si rende necessaria l'esecuzione della RM, che può provocare effetti avversi quali un inappropriato funzionamento del dispositivo dovuto a reset elettrico o problemi di sensing, un'interazione con l'interruttore reed magnetico, l'induzione di correnti con conseguente cattura miocardica, il riscaldamento della punta del catetere responsabile della variazione delle soglie di sensing e di cattura, o perforazione cardiaca. I fattori di rischio per eventi avversi correlati all'esame di RM sono elencati nella Tabella 19 dell'Addenda online.

Oggigiorno, la maggior parte delle case produttrici dispongono di dispositivi che sono RM-compatibili. È l'intero sistema del CIED (la combinazione di generatore ed elettrocateteri, che devono essere prodotti dalla stessa casa produttrice) e non i singoli componenti a determinare la compatibilità con la RM. Le scansioni RM possono essere acquisite limitando l'intensità del campo magnetico a 1.5T con un tasso di assorbimento specifico (SAR) per l'intero corpo <2 W/kg (SAR sulla testa <3.2 W/kg), ma alcuni modelli consentono anche scansioni da 3T con un SAR fino a 4 W/kg per l'intero corpo. La casa produttrice può specificare un periodo post-impianto in cui non è consigliato eseguire la RM (solitamente di 6 settimane), ma può essere ragionevole eseguire una scansione RM anche prima laddove sussistano delle indicazioni cliniche.

È ampiamente documentato che la RM può essere eseguita in sicurezza nei portatori di pacemaker non RM-compatibili, a condizione che vengano adottate una serie di precauzioni⁷⁴⁴⁻⁷⁴⁶. Nel 2017, la Heart Rhythm Society ha pubblicato un



Figura 13. Gestione integrata dei pazienti con pacemaker e dispositivi per terapia di resincronizzazione cardiaca. CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca.

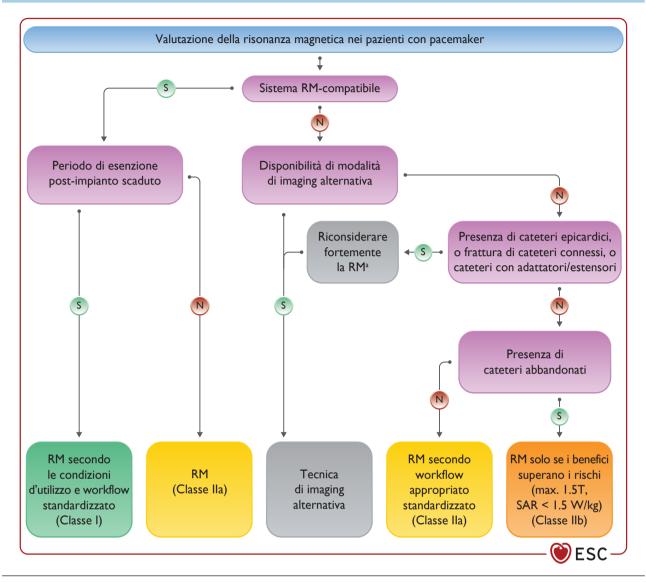


Figura 14. Flowchart per la valutazione della risonanza magnetica nei pazienti con pacemaker. RM, risonanza magnetica; SAR, tasso di assorbimento specifico.

^aDa prendere in considerazione unicamente quando non vi siano modalità di imaging alternative e il risultato del test è fondamentale per poter definire le terapie salvavita per il paziente.

documento di consenso di esperti sulla RM nei pazienti con CIED, che è stato elaborato e patrocinato da numerose associazioni tra cui l'EHRA e diverse società di radiologia⁷⁴⁵. Per le raccomandazioni dettagliate sul protocollo e sulla programmazione più appropriati si rimanda alle Tabelle 20-22 dell'Addenda online e alla Figura 2 dell'Addenda online.

Quando gli elettrocateteri sono collegati a un generatore, quest'ultimo assorbe parte dell'energia e disperde il calore attraverso l'ampia superficie. Gli elettrocateteri transvenosi abbandonati tendono a riscaldarsi sulla punta di circa 10°C, come dimostrato da uno studio *in vitro*⁷⁴⁷. È tuttavia difficile estrapolare i risultati ottenuti in modelli sperimentali e traslarli nel contesto *in vivo*. In quattro casistiche per un totale di 125 pazienti con elettrocateteri transvenosi abbandonati non sono stati riportati eventi avversi⁷⁴⁸⁻⁷⁵¹. Lo studio di più ampie dimensioni ha riguardato 80 pazienti⁷⁴⁹ sottoposti a 97 scansioni (inclusa la regione toracica) con un SAR massimo <1.5

W/kg. Nella metà dei pazienti sono stati misurati i livelli di troponina prima e dopo la scansione, senza osservare variazioni significative. Pertanto, le scansioni RM da 1.5T (con un SAR massimo <1.5 W/kg) possono essere prese in considerazione in pazienti selezionati, valutando il rapporto rischio/beneficio, specialmente quando sono extratoraciche e il paziente non è pacemaker-dipendente.

Gli elettrocateteri epicardici collegati a un generatore inducono un aumento della temperatura di 10°C durante i test *in vitro*, raggiungendo persino i 77°C nel caso di elettrocateteri epicardici abbandonati⁷⁴⁷. I dati riportati su 23 pazienti con elettrocateteri epicardici⁷⁴⁹⁻⁷⁵², di cui 14 con elettrocateteri abbandonati⁷⁴⁹⁻⁷⁵¹ non hanno evidenziato effetti avversi indotti dalla RM. In ragione dei limitati dati disponibili sulla sicurezza nei pazienti con elettrocateteri epicardici, adattatori/estensori per elettrocateteri o elettrocateteri danneggiati, allo stato attuale non possono essere formulate delle racco-

mandazioni per quanto riguarda la RM in queste categorie di pazienti e la valutazione dovrà essere effettuata a livello individuale, soppesando i vantaggi vs i potenziali rischi associati alla RM e la possibilità di modalità di imaging alternative, adottando un processo decisionale condiviso.

In linea generale, la RM deve sempre essere eseguita con l'applicazione rigorosa di un protocollo istituzionale standardizzato, attenendosi alle condizioni di utilizzo appropriate (programmazione inclusa)^{744,746,753-755}. Nella Figura 14 è riportata una flowchart riassuntiva per la gestione dei pazienti con pacemaker che devono essere sottoposti a RM.

Alcune evidenze indicano che le scansioni RM da 1.5T possono essere eseguite nei pazienti con elettrodi epicardici temporanei⁷⁵⁶ e con elettrocateteri transvenosi per pacemaker a fissazione attiva impiantati in pacemaker esterni utilizzati per la stimolazione temporanea⁷⁵¹.

Raccomandazioni per l'esecuzione della risonanza magnetica nei pazienti con pacemaker

Raccomandazioni	Classe ^a	Livellob
Nei pazienti con sistemi di pacemaker RM-compatibili ^c , la RM può essere eseguita in sicurezza attenendosi alle istruzioni della casa produttrice ^{745,753-755} .	1	Α
Nei pazienti con sistemi di pacemaker non RM-compatibili, la RM deve essere presa in considerazione quando non siano disponibili modalità di imaging alternative e quando non siano presenti elettrocateteri epicardici, elettrocateteri danneggiati o abbandonati o elettrocateteri con adattatori/estensori ^{744,746} .	lla	В
La RM può essere presa in considerazione nei pazienti con elettrocateteri transvenosi abbandonati quando non siano disponibili modalità di imaging alternative ⁷⁴⁸⁻⁷⁵¹ .	IIb	С

RM, risonanza magnetica.

11.2 La radioterapia nei pazienti con pacemaker

Un numero sempre maggiore di pazienti con CIED è indirizzato a radioterapia⁷⁵⁷, con un tasso annuale di 4.33 trattamenti per 100 000 persone-anno. La radioterapia si avvale di radiazioni ionizzanti ad alta energia compresi i raggi X, le irradiazioni gamma e le particelle cariche, che possono provocare un malfunzionamento della componente sia hardware che software dei CIED, specialmente quando il fascio di fotoni supera i 6-10 MV e la dose di radiazioni che riceve il dispositivo è elevata (>2-10 Gy)^{758,759}. Gli errori nell'hardware si verificano raramente e sono per lo più dovuti ad irradiazione diretta del dispositivo, che può danneggiare in maniera irreversibile l'hardware rendendo necessaria la sostituzione del dispositivo. Gli errori nel software sono più frequenti e si associano alla produzione di neutroni secondari per effetto dell'irradiazione⁷⁶⁰. Tali errori prevedono tipicamente la riprogrammazione del dispositivo senza comportare alcun danneggiamento strutturale e possono essere risolti senza procedere alla sua sostituzione757,759.

L'interferenza elettromagnetica durante radioterapia può provocare oversensing, anche se si verifica di rado nella pratica clinica⁷⁶⁰. Il riposizionamento del dispositivo prima della radioterapia è raccomandato molto raramente se non quando la collocazione del dispositivo interferisce con un adeguato trattamento del tumore o in casi molto selezionati ad alto rischio^{757,761}.

Secondo le raccomandazioni pubblicate per i pazienti con CIED^{745,759,762}, il rischio di malfunzionamento (o di eventi avversi) è più elevato nei portatori di pacemaker nelle seguenti situazioni:

- In caso di energia delle radiazioni fotoniche >6-10 MV: il rischio di malfunzionamenti (generalmente errori nel software) è dovuto alla produzione di neutroni secondari, non è associato alla zona target e non può essere schermato.
- In caso di dose cumulativa che raggiunge il dispositivo >2
 Gy (rischio moderato) o >10 Gy (rischio elevato): la dose di
 radiazioni che raggiunge il pacemaker può essere stimata
 anticipatamente e può essere misurata durante il trattamento, è correlata alla zona target e può essere schermata.
- In caso di paziente pacemaker-dipendente.

Un appropriato processo decisionale è suggerito nella Figura 15

L'esperienza con la radioterapia protonica nei pazienti CIED è limitata. Tuttavia, rispetto all'irradiazione fotonica, questa modalità di radiazione produce più neutroni secondari, che possono influenzare il rischio di errori o di malfunzionamento del dispositivo⁷⁶³. Allo stato attuale non è possibile fornire delle indicazioni specifiche per quanto riguarda la radioterapia protonica nei portatori di CIED.

Le specifiche raccomandazioni delle case produttrici di CIED sono riportate nella Tabella 23 dell'Addenda online.

11.3 La stimolazione temporanea

La stimolazione temporanea fornisce una stimolazione elettrica cardiaca ai pazienti con bradicardia acuta potenzialmente fatale o può essere utilizzata a scopo profilattico quando si preveda la necessità di stimolazione (es. dopo intervento di chirurgia cardiaca). Le modalità di stimolazione temporanea d'emergenza sono di tipo transvenoso, epicardico o transcutaneo. Con l'approccio transvenoso, l'inserimento dell'elettrocatetere deve essere effettuato il più delle volte sotto quida fluoroscopica, sebbene sia fattibile anche il posizionamento eco-quidato⁷⁶⁶. I cateteri con palloncino sono più facili da inserire, hanno una maggiore stabilità e sono più sicuri dei cateteri semirigidi^{767,768}. I pazienti sottoposti a stimolazione transvenosa temporanea sono a più alto rischio di complicanze correlate alla procedura (es. perforazione cardiaca, sanguinamento, malfunzionamento, aritmie e dislocazione accidentale dell'elettrocatetere) e di complicanze dovute all'immobilizzazione (es. infezioni, delirio ed eventi trombotici)764,765,769-775. Inoltre, una pregressa stimolazione temporanea si associa ad un rischio più elevato di infezione del pacemaker permanente^{639,641}. Un elettrocatetere transvenoso a fissazione attiva connesso a un dispositivo esterno è più sicuro e più confortevole per i pazienti che necessitano di stimolazione temporanea prolungata⁷⁷⁶⁻⁷⁷⁹. Sebbene non vi siano dati di qualità a supporto dell'accesso giugulare piuttosto che ascellare/succlavio, allo scopo di ridurre il rischio di pneumotorace deve essere evitato l'approccio intratoracico con puntura della

^aClasse della raccomandazione.

bLivello di evidenza.

Combinazione di generatore ed elettrocateteri RM-compatibili forniti dalla stessa casa produttrice.

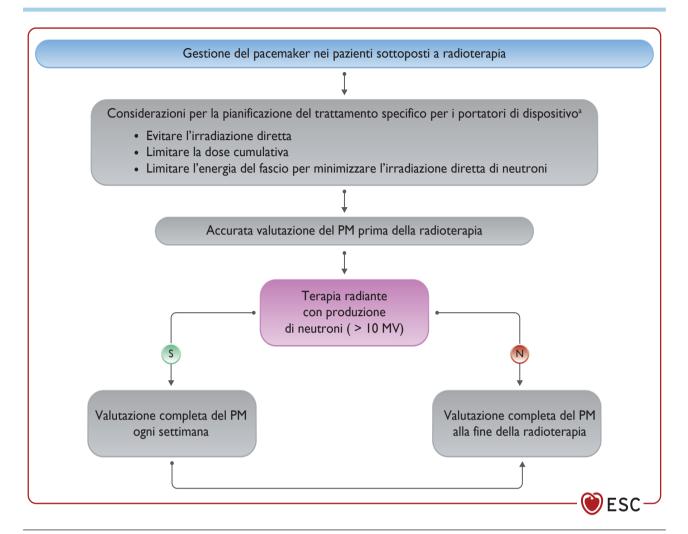


Figura 15. Gestione del pacemaker durante radioterapia. ECG, elettrocardiogramma; PM, pacemaker.

vena succlavia. L'accesso giugulare deve essere utilizzato preferibilmente qualora si preveda l'impianto omolaterale di un pacemaker permanente. Quando sia necessaria una rapida ed efficiente stimolazione, in casi selezionati può essere utilizzato l'accesso femorale. A causa dell'instabilità degli elettrocateteri a fissazione passiva posizionati attraverso la vena femorale e dell'immobilizzazione del paziente, la durata di tale modalità di stimolazione deve essere il più breve possibile, fino alla risoluzione della bradicardia o fino a quando non venga stabilita una soluzione più definitiva. L'approccio epicardico è utilizzato prevalentemente dopo chirurgia cardiaca e la rimozione degli elettrocateteri si associa a complicanze quali sanguinamento e tamponamento⁷⁸⁰⁻⁷⁸². La stimolazione transcutanea temporanea, nonostante rappresenti un metodo non invasivo rapido ed efficace, non è altrettanto stabile come l'approccio transvenoso ed è limitata dalla necessità di una sedazione continua⁷⁸³. Questa modalità deve essere utilizzata sotto stretto monitoraggio emodinamico solo in situazioni d'emergenza o quando non siano disponibili opzioni alternative⁷⁸⁴. Prima di iniziare la stimolazione temporanea deve essere valutata l'opportunità di una terapia cronotropa, tenendo conto degli effetti collaterali, delle controindicazioni e delle eventuali interazioni farmacologiche.

Questa Task Force ritiene quindi che la stimolazione transvenosa temporanea debba essere possibilmente evitata ma, qualora necessaria, l'elettrocatetere deve rimanere in situ per il minor tempo possibile. Il ricorso alla stimolazione temporanea deve essere limitato al trattamento d'emergenza di pazienti con gravi bradiaritmie che causano sincope e/o compromissione emodinamica o quando vi sia un rischio reale di insorgenza di tali bradiaritmie. La stimolazione transvenosa temporanea è raccomandata quando le indicazioni alla stimolazione siano reversibili, come nel contesto di terapia antiaritmica, ischemia miocardica, miocardite, disturbi elettrolitici, esposizione ad agenti tossici, dopo chirurgia cardiaca o come ponte all'impianto di un pacemaker permanente quando la procedura non sia disponibile o fattibile nell'immediato a causa di concomitante infezione. Infine, nei pazienti che rispondono ai criteri di eleggibilità per l'impianto di un pacemaker permanente, la procedura deve essere eseguita tempestivamente.

all riposizionamento del dispositivo, il monitoraggio ECG continuo, la riprogrammazione o l'applicazione di magneti sono indicati molto raramente.

Raccomandazioni per la stimolazione cardiaca temporanea

Raccomandazioni	Classea	Livello ^b
La stimolazione transvenosa temporanea è raccomandata nei casi di bradiaritmia con compromissione emodinamica refrattaria alla terapia cronotropa in infusione endovenosa ^{764,765} .	1	С
La stimolazione transcutanea deve essere presa in considerazione nei casi di bradiaritmia con compromissione emodinamica quando non sia fattibile o disponibile la stimolazione transvenosa temporanea ⁷⁸³⁻⁷⁸⁵ .	lla	С
La stimolazione transvenosa temporanea deve essere presa in considerazione quando è indicata la stimolazione immediata e quando si ritiene che l'indicazione alla stimolazione sia reversibile come nel contesto di ischemia miocardica, miocardite, disturbi elettrolitici, esposizione ad agenti tossici o dopo chirurgia cardiaca ⁷⁷¹⁻⁷⁷³ .	lla	C
La stimolazione transvenosa temporanea deve essere presa in considerazione come ponte all'impianto di pacemaker permanente quando la procedura non sia disponibile o fattibile nell'immediato a causa di concomitante infezione ⁷⁷¹⁻⁷⁷³ .	lla	C
Per la stimolazione transvenosa temporanea a lungo termine deve essere preso in considerazione l'inserimento per via percutanea di un catetere a fissazione attiva connesso ad un pacemaker esterno ^{641,776,777,779} .	lla	С

^aClasse della raccomandazione.

11.4 Gestione perioperatoria dei pazienti con dispositivi elettronici cardiovascolari impiantabili

Sono stati pubblicati diversi documenti societari sulla gestione perioperatoria dei pazienti portatori di CIED⁷⁸⁶⁻⁷⁸⁹ e le raccomandazioni generali sono riportate nella Tabella 24 dell'Addenda online.

- Le interferenze elettromagnetiche (IEM) possono provocare problemi di oversensing (più frequenti con gli elettrocateteri unipolari), l'attivazione dei sensori "rate-responsive", la riprogrammazione del dispositivo o danneggiamenti di altro genere, e si verificano soprattutto quando viene effettuata l'elettrocauterizzazione, più raramente quando viene utilizzato l'elettrobisturi in modalità bipolare ad una distanza di oltre 5 cm dal CIED o l'elettrobisturi in modalità monopolare al di sotto dell'ombelico⁷⁹⁰. Al fine di ridurre il rischio di IEM, l'elettrocauterizzazione monopolare deve essere effettuata erogando impulsi brevi (<5 s) e applicando i "patch" cutanei distanti dall'area del dispositivo. Ulteriori fonti di IEM includono le procedure con radiofrequenza, gli stimolatori neurali e altri dispositivi elettronici.
- La strategia perioperatoria deve essere adattata sulla base delle esigenze di ciascun paziente, del tipo di procedura e di dispositivo⁷⁸⁶⁻⁷⁸⁹. La maggior parte delle procedure non richiede alcun intervento⁷⁹¹. Nei pazienti pacemaker-dipendenti deve essere applicato un magnete durante l'ero-

gazione dell'energia per diatermia, e quando si prevedano IEM o non possa essere garantita la stabilità del magnete, il dispositivo deve essere riprogrammato in modalità asincrona (VOO/DOO). La risposta all'applicazione del magnete può variare a seconda della casa produttrice del dispositivo. I CIED con funzione "rate-responsive" mediante sensore di attività possono anche richiedere l'applicazione di un magnete o la disabilitazione di tale funzione per prevenire una stimolazione rapida inappropriata. In caso di sospetto malfunzionamento o quando il dispositivo sia stato esposto a significative IEM, è raccomandata l'interrogazione postoperatoria del CIED.

11.5 Dispositivi elettronici cardiovascolari impiantabili e attività sportiva

Per la prevenzione delle malattie cardiovascolari è fortemente raccomandato praticare regolarmente attività fisica⁷⁹²⁻⁷⁹⁵. Le eventuali restrizioni per i pazienti con pacemaker dipendono dal tipo di patologia cardiovascolare sottostante. Pertanto, è importante discutere delle questioni relative all'attività fisica e alla partecipazione agli sport con il paziente portatore di pacemaker come parte integrante di un processo decisionale condiviso. Per le raccomandazioni dettagliate sull'attività sportiva nei pazienti con malattie cardiovascolari si rimanda alle relative pubblicazioni^{792,796}.

Vi è consenso sul fatto che devono essere evitati gli sport di contatto (es. rugby, arti marziali) per non incorrere nel rischio di danneggiare i componenti del dispositivo o di formazione di ematomi nella sede di impianto. Per la partecipazione a sport come il calcio, il basket o il baseball, è raccomandato l'uso di apposite protezioni allo scopo di ridurre il rischio di traumi al dispositivo. Nello scegliere la sede di impianto occorre tenere conto degli interessi sportivi del paziente e del braccio dominante, prendendo in considerazione il posizionamento sottomuscolare per ridurre il rischio di traumi. L'accesso vascolare laterale è preferibile per prevenire il rischio di schiacciamento dell'elettrocatetere a livello dell'accesso in succlavia quando vengono praticati esercizi con le braccia al di sopra del livello della spalla. Si raccomanda di astenersi dall'attività fisica vigorosa e da esercizi del braccio omolaterale nelle prime 4-6 settimane post-impianto.

Da sottolineare che le raccomandazioni relative all'attività sportiva nei pazienti con ICD differiscono da quelle per i pazienti con pacemaker^{797,798}.

11.6 Quando la stimolazione non è più indicata

Esistono diverse opzioni per la gestione dei pazienti con pacemaker nei quali la stimolazione non è più indicata:

- Lasciare il generatore e gli elettrocateteri del pacemaker in situ
- Rimuovere il generatore del pacemaker e lasciare gli elettrocateteri.
- 3. Espiantare sia il generatore che gli elettrocateteri.

La fattibilità dell'opzione 1 dipende dal comportamento di fine-vita del generatore impiantato, che varia a seconda dalla casa produttrice e può quindi essere estremamente variabile, portando a complicanze in rari casi⁷⁹⁹. L'opzione 1 è l'approccio preferenziale in pazienti selezionati fragili e anziani.

L'opzione 2 è associata ad un basso rischio procedurale ma può comportare tutti gli svantaggi correlati all'abbandono dell'elettrocatetere, compreso il rischio di eventi avversi in caso di RM. Specie nei pazienti giovani occorre tenere conto

^bLivello di evidenza.

dell'eventuale necessità di dover procedere in futuro all'estrazione degli elettrocateteri per infezione e dell'elevato rischio procedurale dovuto alla maggiore distanza dalla procedura di impianto. Alcuni studi hanno hanno dimostrato che le procedure di estrazione di elettrocateteri abbandonati si associano ad una maggiore complessità, un minore successo procedurale e un'incidenza di complicanze più elevata⁸⁰⁰⁻⁸⁰³.

L'opzione 3, seppur gravata dal più alto rischio procedurale iniziale, consente di evitare ogni possibile complicanza futura correlata al dispositivo. Quando la procedura di estrazione degli elettrocateteri viene eseguita in centri specializzati ad alto volume dotati degli attuali strumenti di estrazione, i tassi di successo procedurale completo risultano elevati a fronte di una bassa incidenza di complicanze⁸⁰². Questo approccio può essere appropriato quando sia presente la combinazione di un paziente giovane, un basso rischio correlato alla procedura e un operatore esperto nell'estrazione di elettrocateteri.

Nel contesto di un approccio incentrato sul paziente, in queste situazioni la decisione deve basarsi sull'analisi individua-le del rapporto rischio-beneficio nell'ottica di una scelta condivisa con il paziente e con chi lo assiste, il che implica fornire adeguate informazioni ai fini di un processo decisionale informato. I fattori importanti da tenere in considerazione sono l'età del paziente, le sue condizioni, le comorbilità, il tipo di pacema-ker, la durata dell'impianto dell'elettrocatetere e l'aspettativa di vita del paziente.

Raccomandazione per quando la stimolazione non è più indicata

Raccomandazione	Classea	Livellob
Quando la stimolazione non è più indicata, la decisione sulla strategia gestionale deve basarsi sulla valutazione del rischio-beneficio individuale nell'ambito di un processo decisionale condiviso con il paziente.	ı	C

^aClasse della raccomandazione.

11.7 Follow-up dei dispositivi

In questa sezione vengono riportati i principi generali per il follow-up in quanto le raccomandazioni dettagliate esulano dallo scopo di queste linee guida. Il paziente e il dispositivo devono essere considerati come una singola entità, prevedendo una programmazione personalizzata che risponda alle necessità del

paziente con gli obiettivi di: 1) assicurare la sicurezza del paziente; 2) fornire una stimolazione fisiologica; 3) migliorare la qualità di vita del paziente; 4) migliorare la gestione clinica del paziente; e 5) garantire la massima longevità del dispositivo. Deve inoltre essere tenuta presente l'esigenza di follow-up della patologia cardiaca sottostante. Oltre al controllo elettronico e all'ottimizzazione della programmazione, per perseguire tali obiettivi è altrettanto necessario un counseling appropriato del paziente e dei suoi familiari. La frequenza dei controlli durante il follow-up dipende dal tipo di dispositivo (la CRT e l'HBP comportano maggiori problematiche cliniche e tecniche e quindi necessitano di una sorveglianza più stretta) e dal fatto se il dispositivo sia monitorato in remoto (Tabella 13).

- La gestione in remoto dei dispositivi comprende il follow-up remoto con interrogazione del dispositivo in remoto a intervalli programmati (in sostituzione delle visite ambulatoriali), il monitoraggio remoto con trasmissione non programmata di eventi di alert predefiniti e il follow-up attivato dal paziente con interrogazione non programmata in seguito ad un evento clinico reale o percepito. La maggior parte degli studi sono stati condotti in pazienti con ICD e CRT-D e hanno evidenziato una significativa riduzione del ritardo tra il rilevamento dell'evento e la decisione clinica, nonché una riduzione degli shock inappropriati⁸⁰⁴. Due studi randomizzati di non inferiorità in pazienti portatori di pacemaker monocamerali⁸⁰⁵ e DDD^{805,806} (senza CRT-P) hanno dimostrato che le visite ambulatoriali possono essere programmate in sicurezza a distanza di 18-24 mesi nei pazienti sottoposti a monitoraggio remoto con dispositivi dotati di algoritmi per la misurazione automatica della soglia di stimolazione. Il distanziamento delle visite ambulatoriali programmate è particolarmente vantaggioso per i pazienti anziani che presentano una mobilità limitata, ma anche per i pazienti giovani o di mezza età che lavorano a tempo pieno o hanno impegni familiari, ecc., nonché in situazioni particolari (es. per evitare contatti durante una pandemia).
- È importante che la gestione in remoto del dispositivo sia impostata in modo appropriato, prevedendo un approccio strutturato al follow-up remoto e una risposta tempestiva agli alert. In quest'ottica i provider esterni possono rivelarsi utili per il triage degli alert⁸⁰⁷. Da sottolineare che ogni azione deve essere intrapresa in conformità al regolamento generale sulla protezione dei dati, come delineato in un recente documento ESC/EHRA⁸⁰⁸.

Tabella 13. Frequenza dei controlli routinari dei pacemaker e dei dispositivi per la terapia di resincronizzazione cardiaca, sia solo ambulatoriali che in associazione al monitoraggio remoto.

	Solo ambulatoriali	Ambulatoriali + in remoto
Tutti i dispositivi	Entro 72 h e 2-12 settimane post-impianto	In ambulatorio entro 72 h e 2-12 settimane post-impianto
CRT-P o HBP	Ogni 6 mesi	In remoto ogni 6 mesi e in ambulatorio ogni 12 mesi ^a
Mono/bicamerale	Ogni 12 mesi e poi ogni 3-6 mesi alla comparsa di segni di esaurimento della batteria	In remoto ogni 6 mesi e in ambulatorio ogni 18-24 mesi ^a

CRT-P, terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker; HBP, stimolazione del fascio di His.

bLivello di evidenza.

all follow-up in remoto può sostituire le visite ambulatoriali in presenza unicamente quando gli algoritmi automatici delle soglie di cattura funzionano perfettamente (e sono stati precedentemente controllati in ambulatorio).

Nota: Possono essere necessarie ulteriori visite ambulatoriali (ad es. per verificare gli effetti clinici di eventuali modifiche della programmazione o per il follow-up di problematiche tecniche).

Il monitoraggio remoto (vale a dire degli alert predefiniti) deve essere attuato in tutti i casi unitamente ai controlli in remoto.

Raccomandazioni per il follow-up dei pacemaker e dei dispositivi per la terapia di resincronizzazione cardiaca

Raccomandazioni	Classea	Livellob
La gestione in remoto del dispositivo è raccomandata per ridurre il numero delle visite di controllo in ambulatorio nei pazienti portatori di pacemaker che hanno difficoltà a recarsi alle visite ambulatoriali (es. per ridotta mobilità, altri impegni o preferenze) ^{805,806,809} .	ı	Α
Il monitoraggio remoto è raccomandato qualora sopravvengano "recall" o avvisi di sicurezza per consentire l'identificazione precoce di eventi che richiedono un intervento, specie nei pazienti ad aumentato rischio (es. se pacemaker-dipendenti).	ı	С
Il follow-up ambulatoriale di routine per i pacemaker mono- o bicamerali può essere previsto a distanza di 24 mesi nei pazienti con dispositivi gestiti in remoto ^{805,806} .	lla	Α
La gestione dei pacemaker in remoto deve essere presa in considerazione per consentire di identificare tempestivamente eventuali problemi clinici (es. aritmie) o tecnici (es. malfunzionamento dei cateteri, esaurimento della batteria) ^{806,810} .	lla	В

^aClasse della raccomandazione.

12. ASSISTENZA INCENTRATA SUL PAZIENTE E PROCESSO DECISIONALE CONDIVISO NELLA STIMOLAZIONE CARDIACA E NELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Fornire un'assistenza incentrata sul paziente è un processo olistico nel quale viene enfatizzata la partnership tra paziente e medico nella gestione della salute, riconoscendo le necessità, le convinzioni, le aspettative, le preferenze sanitarie, gli obiettivi ed i valori del paziente⁸¹¹⁻⁸¹³. Nell'assistenza incentrata sul paziente, l'attenzione è rivolta al processo decisionale condiviso, in considerazione del fatto che generalmente il paziente desidera avere un ruolo attivo nelle decisioni che riguardano la sua salute^{814,815}. Tale approccio si è dimostrato in grado di migliorare l'outcome di salute e l'esperienza assistenziale^{814,816}. I medici hanno il dovere di definire e spiegare il problema di salute e di formulare raccomandazioni basate sulle migliori evidenze che contemplino tutte le opzioni possibili, inclusa l'astensione da ogni trattamento, assicurando al contempo che i valori e le preferenze del paziente siano stati presi in considerazione (Figura 16)⁸¹⁷⁻⁸²⁰.

Gli strumenti di supporto decisionale, come le informazioni scritte e/o l'uso di siti web interattivi o di applicazioni digitali, possono integrare il counseling del medico facilitando il processo decisionale condiviso⁸²². Quando vengono utilizzati gli ausili decisionali, il paziente si sente più consapevole, ha una percezione del rischio più accurata e partecipa più attivamente alla decisione⁸²³. Nei pazienti con scarsa padronanza linguistica o uno scarso livello di alfabetizzazione, così come in quelli con deterioramento cognitivo, si raccomanda di avvalersi delle strategie di comunicazione, compreso l'aiuto di un interprete qualificato, in maniera che possano prendere una decisione ponderata⁸²⁴⁻⁸²⁶. La scelta di materiale educaziona-

le appropriato è una componente importante per facilitare il processo di apprendimento da parte del paziente⁸²⁷⁻⁸³⁰. Sulla base delle necessità e delle preferenze del paziente, il colloquio educazionale deve essere effettuato prima dell'impianto, alla dimissione e durante il follow-up utilizzando un approccio centrato sulla persona (Tabella 14). Prima della dimissione, al paziente deve essere rilasciato un opuscolo fornito dalla casa produttrice e la scheda di identificazione del dispositivo.

Questa Task Force sottolinea l'importanza dell'assistenza incentrata sul paziente e del processo decisionale condiviso. La decisione di procedere con l'impianto di pacemaker/CRT deve basarsi sulle migliori evidenze disponibili soppesando in ciascun paziente i rischi ed i benefici di ogni opzione e tenendo in debita considerazione le preferenze del paziente e gli obiettivi di cura. Il consulto deve anche comprendere se il paziente sia un buon candidato all'impianto di pacemaker/CRT, esponendo le eventuali alternative di trattamento in maniera chiara e comprensibile a chiunque sia coinvolto nella discussione. Avvalendosi dei principi del processo decisionale condiviso e del consenso/rifiuto informato, il paziente con capacità decisionale ha il diritto di rifiutare la terapia con pacemaker, anche se pacemaker-dipendente.

Raccomandazione per l'assistenza incentrata sul paziente e per il processo decisionale condiviso nella stimolazione cardiaca e nella terapia di resincronizzazione cardiaca

Raccomandazione	Classea	Livellob
Nei pazienti candidati ad impianto di pacemaker o dispositivo per CRT, la decisione deve basarsi sulle migliori evidenze disponibili tenendo conto del rischio-beneficio individuale di ciascuna opzione, delle preferenze del paziente e degli obiettivi del trattamento. Durante il consulto si raccomanda di adottare un approccio assistenziale integrato e di applicare i principi dell'assistenza incentrata sul paziente e un processo decisionale condiviso ⁸³¹⁻⁸³⁶ .	1	c

CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca. aClasse della raccomandazione.

13. INDICATORI DI QUALITÀ

Gli indicatori di qualità sono strumenti che possono essere utilizzati sia per valutare la qualità dell'assistenza, in termini di processi di cura ed outcome clinico⁸³⁷, sia per migliorare l'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, mediante un controllo della qualità ed un approccio di benchmarking da parte degli erogatori dell'assistenza⁸³⁸. Come tali, il loro ruolo nel guidare il miglioramento della qualità è sempre più riconosciuto e suscita l'interesse delle autorità sanitarie, delle organizzazioni professionali e del settore pubblico e privato⁸³⁹.

L'ESC ritiene sia necessario misurare e riportare la qualità e gli outcome delle cure cardiovascolari e, in quest'ottica, uno degli aspetti riguarda lo sviluppo e l'implementazione di indicatori di qualità per le malattie cardiovascolari. Ad oggi, utilizzando una metodologia descritta in una precedente pubblicazione⁸³⁹, è stata prodotta una prima tranche di indicatori di qualità per le condizioni cardiovascolari^{839,840}. Allo scopo di facilitare le iniziative di miglioramento della qualità, gli indicatori di qualità specifici correlati a ciascuna patologia sono stati inclusi nelle relative linee guida di pratica clinica dell'ESC^{296,841}.

bLivello di evidenza.

bLivello di evidenza.

Ciò è ulteriormente rafforzato dalla loro integrazione nei registri dell'ESC, come l'EORP (EURObservational Research Programme) e il progetto EuroHeart (European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials)⁸³⁵.

Esistono una serie di registri sui pazienti sottoposti ad impianto di CIED⁸⁴³ che forniscono dati del "mondo reale" sulla qualità e sull'outcome della cura con CIED⁷⁰², ma manca ancora un set di indicatori di qualità ampiamente condiviso che con-

templi la natura multiforme della cura con CIED e che funga da collegamento tra i registri clinici e le raccomandazioni delle linee guida. Pertanto, parallelamente alla stesura di queste linee guida, sono stati sviluppati una serie di indicatori di qualità per i pazienti sottoposti ad impianto di CIED. La lista completa di tali indicatori di qualità, insieme alle loro specifiche e al processo di sviluppo, è stata pubblicata in un altro documento⁸⁴⁴ e qui ne viene riportata una selezione nella Tabella 15.

Facilitare la partecipazione del paziente

- Definire e spiegare il problema di salute e comunicare che esiste una scelta. Discutere le possibili opzioni di trattamento alternative, facendo presente che i pazienti con capacità decisionale hanno il diritto di rifiutare la terapia con PM/CRT, anche se pacemaker-dipendenti.
- Il consulto e i termini della discussione devono risultare comprensibili a chiunque sia coinvolto nella discussione.
- Incoraggiare il paziente a prendere parte al consulto e invitare i familiari a partecipare.

Aiutare il paziente ad esaminare e confrontare le opzioni di trattamento

- Fornire un quadro d'insieme della procedura di impianto e illustrare gli aspetti relativi al funzionamento del dispositivo e le condizioni che consente di trattare.
- Discutere dei benefici e dei rischi di ciascuna opzione, comprese le possibili complicanze e l'eventuale rifiuto del trattamento.

Sondare i valori e le preferenze del paziente

- Per il counseling avvalersi di diversi strumenti di supporto decisionale per facilitare una decisione condivisa. Nei pazienti con scarsa padronanza linguistica, deficit cognitivo o uno scarso livello di conoscenza della malattia devono essere usate una serie di strategie di comunicazione in maniera tale che possano prendere una decisione ponderata.
- Considerare le preferenze del paziente e gli obiettivi della cura, e ciò che conta di più per il paziente.

Giungere ad una decisione insieme al paziente

- Formulare raccomandazioni basate sull'evidenza considerando il rischio-beneficio di ciascuna opzione e assicurando al contempo che il parere, le aspettative, i valori, gli obiettivi e le preferenze del paziente sono stati tenuti in considerazione.
- Decidere insieme la migliore opzione di trattamento disponibile.

Valutare la decisione del paziente

- Valutare se la decisione è ragionevole e consapevole.
- Sulla base delle necessità e delle preferenze del paziente, il colloquio educazionale deve essere ripetuto prima della dimissione e ai successivi controlli utilizzando un approccio centrato sulla persona.



Figura 16. Esempio di processo decisionale condiviso nei pazienti candidati ad impianto di pacemaker/dispositivo per terapia di resincronizzazione cardiaca (PM/CRT).

Modificata dai principi del "SHARE Approach" 821.

Tabella 14. Argomenti e possibili contenuti del colloquio educazionale del paziente.

Argomenti	Possibili contenuti del colloquio educazionale del paziente
Biofisiologici	Malattia/condizione, indicazione al pacemaker, procedura di impianto, possibili complicanze periprocedurali o tardive e malfunzionamento, funzione del pacemaker/CRT e aspetti tecnici, notifiche attivabili dal paziente (se applicabile), sostituzione della batteria. Dimostrazione simulata.
Funzionali	Attività quotidiane: mobilità, attività fisica e sportiva, possibili restrizioni fisiche (movimento delle braccia), attività sessuale, restrizioni alla guida, viaggi, cura della ferita, uso dei farmaci. Normali segni e sintomi postoperatori e automedicazione; dolore, rigidità articolare della spalla; gonfiore e indolenzimento intorno alla tasca del pacemaker.
Economici	Costi del trattamento e diritti riconosciuti dal Servizio Sanitario, questioni assicurative, congedo per malattia.
Emotivi	Possibili stati emotivi e reazioni al trattamento con pacemaker: ansia, preoccupazione, immagine del proprio corpo.
Sociali	Supporto disponibile: telefonico, incontri di gruppo, forum dei pazienti, gruppi di sostegno. Possibili restrizioni lavorative e interferenze elettromagnetiche.
Etici	Diritti e doveri dei pazienti e degli operatori sanitari: consenso/rifiuto alla terapia con pacemaker/CRT o revoca della scelta terapeutica. Informazioni sull'iscrizione al registro nazionale dei portatori di pacemaker.
Pratici	Tessera identificativa del pacemaker con informazioni per contattare il centro impiantatore. Controlli routinari: in remoto e/o ospedaliero. Dove poter reperire ulteriori informazioni: informazioni/fonti affidabili su web, quali organizzazioni forniscono informazioni sanitarie affidabili.

CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca.

Tabella 15. Alcuni indicatori di qualità sviluppati per i pazienti sottoposti ad impianto di dispositivi elettronici cardiovascolari.

Indicatore di qualità	Dominio
I centri che impiantano CIED devono partecipare ad almeno un registro sui CIED	Indicatore di qualità strutturale ^a
Numeratore : Numero di centri che partecipano ad almeno un registro sui CIED	
I centri che impiantano CIED devono monitorare e riportare il volume di procedure effettuate ogni anno da ciascun operatore	Indicatore di qualità strutturale
<i>Numeratore</i> : Numero di centri che effettuano il monitoraggio e riportano il volume di procedure eff	ettuate da ciascun operatore
I centri che impiantano CIED devono essere dotati delle risorse necessarie (monitoraggio ECG ambulatoriale, ecocardiografia) per stratificare i pazienti in base al rischio di aritmie ventricolari	Indicatore di qualità strutturale
Numeratore : Numero di centri dotati di monitoraggio ECG ambulatoriale ed ecocardiografia	
I centri che impiantano CIED devono avere una checklist preprocedurale che preveda la discussione con il paziente dei rischi, dei benefici e delle opzioni di trattamento alternative	Indicatore di qualità strutturale
Numeratore : Numero di centri che hanno una checklist preprocedurale che preveda la discussione delle opzioni di trattamento alternative prima dell'impianto di CIED	on il paziente dei rischi, dei benefici e
I centri che impiantano CIED devono avere protocolli prestabiliti per il follow-up del paziente entro 2-12 settimane dall'impianto	Indicatore di qualità strutturale
Numeratore: Numero di centri che hanno protocolli prestabiliti per il follow-up del paziente entro 2-	12 settimane dall'impianto
Percentuale di pazienti candidati ad impianto di CIED che ricevono terapia antibiotica a scopo profilattico 1 h prima della procedura	Valutazione del paziente
Numeratore : Numero di pazienti che ricevono terapia antibiotica 1 h prima della procedura di impian Denominatore : Numero di pazienti sottoposti ad impianto di CIED	nto di CIED
Incidenza annuale di complicanze procedurali ^b a 30 giorni post-impianto di CIED	Outcome
Numeratore : Numero di pazienti che sviluppano una o più complicanze procedurali ^b a 30 giorni pos Denominatore : Numero di pazienti sottoposti ad impianto di CIED	t-impianto di CIED

CIED, dispositivo elettronico cardiovascolare impiantabile; ECG, elettrocardiogramma.
Per indicatori di qualità strutturali si intendono misure binarie (si/no) e come tali è indicata solo la definizione del numeratore.

Sanguinamento correlato al CIED, pneumotorace, perforazione cardiaca, tamponamento, ematoma della tasca, dislocazione dell'elettrocate-tere (necessitanti tutti di intervento) o infezioni.

14. MESSAGGI CHIAVE

- Nell'analizzare i candidati ad impianto di pacemaker permanente si raccomanda di eseguire una completa e dettagliata valutazione preoperatoria, che deve sistematicamente prevedere un'accurata anamnesi, l'esame obiettivo, test di laboratorio, la documentazione del tipo di bradiaritmia da trattare e l'imaging cardiaco. In casi selezionati sono indicati ulteriori esami, il SEF e/o il test genetico.
- Il monitoraggio ECG ambulatoriale è utile nella valutazione dei pazienti con sospetta bradicardia o turbe della conduzione cardiaca al fine di correlare i disturbi del ritmo ai sintomi. La scelta del tipo di monitoraggio deve basarsi sulla frequenza e sulla natura dei sintomi, nonché sulle preferenze del paziente.
- Nei pazienti con SND, compresi quelli con sindrome bradicardia-tachicardia, la stimolazione cardiaca è indicata quando i sintomi sono chiaramente imputabili a bradiaritmia.
- La stimolazione cardiaca è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II o di grado avanzato, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi.
- Nei pazienti con FA permanente e BAV permanente o parossistico è indicata la stimolazione ventricolare monocamerale.
- Nei pazienti con sincope e cadute inspiegate, il trattamento con pacemaker deve essere preso in considerazione solo dopo aver accertato la diagnosi avvalendosi dei metodi diagnostici disponibili.
- La CRT è raccomandata nei pazienti con SC sintomatico in RS che presentano una FEVS ≤35% e una durata del QRS ≥150 ms a morfologia tipo BBS nonostante OMT, e deve essere presa in considerazione in quelli con durata del QRS 130-149 ms. Per i pazienti con QRS a morfologia non BBS, le evidenze a supporto del beneficio della CRT sono meno solide, specialmente in presenza di un intervallo PR normale con una durata del QRS <150 ms. La CRT non deve essere utilizzata nei pazienti con SC e una durata del QRS <130 ms, a meno che non abbiano un'indicazione a stimolazione VD.</p>
- La selezione dei pazienti da indirizzare a CRT basata sull'imaging è limitata alla misurazione della FEVS, mentre la
 valutazione di altri fattori come l'estensione della cicatrice
 miocardica, la presenza di insufficienza mitralica o la funzione sistolica VD è importante per identificare potenziali
 non-responder che potrebbero necessitare di trattamenti
 aggiuntivi (es. intervento sulla valvola mitrale).
- La CRT deve essere presa in considerazione nei pazienti con FA permanente, SC sintomatico, FEVS ≤35% e una durata del QRS ≥130 ms che rimangono in classe NYHA III-IV nonostante OMT.
- Nei pazienti con FA e CRT, quando non sia possibile ottenere una stimolazione ventricolare efficace (≥90-95%), deve essere presa in considerazione l'ablazione della giunzione AV.
- Nei pazienti affetti da HFrEF (FEVS <40%) con BAV di grado avanzato e un'indicazione alla stimolazione cardiaca è raccomandata la CRT piuttosto che la stimolazione VD.
- La HBP può risultare in un'attivazione ventricolare normale o quasi normale e rappresenta un'alternativa interessante alla stimolazione VD. Ad oggi non esistono dati

- derivati da studi randomizzati che documentino la non inferiorità della HBP rispetto alla stimolazione VD in termini di sicurezza ed efficacia. Pertanto, la HBP può essere presa in considerazione in pazienti selezionati con BAV e FEVS >40% nei quali si preveda una percentuale di stimolazione ventricolare >20%.
- Nei pazienti a cui è stata proposta la HBP deve essere preso in considerazione su base individuale l'impianto di un elettrocatetere in ventricolo destro per una stimolazione di backup.
- La HBP può correggere la conduzione ventricolare in alcuni pazienti con BBS e può quindi essere utilizzata in pazienti selezionati per la CRT basata sulla HBP in sostituzione della stimolazione biventricolare.
- Nei pazienti trattati con HBP si raccomanda di programmare il dispositivo in base ai requisiti specifici per HBP.
- L'impianto di un pacemaker leadless deve essere preso in considerazione in caso di ostruzione dell'accesso venoso delle estremità superiori, in presenza di un rischio particolarmente elevato di infezione della tasca e nei pazienti emodializzati.
- I pazienti sottoposti a TAVI sono a maggior rischio di sviluppare BAV. Le decisioni relative alla stimolazione cardiaca post-TAVI devono essere prese tenendo conto dei disturbi di conduzione preesistenti e di nuova insorgenza. Nei pazienti che dopo procedura di TAVI sviluppano BBS o manifestano una progressione di un disturbo della conduzione preesistente ma che non hanno ancora un'indicazione all'impianto di pacemaker, può essere preso in considerazione il monitoraggio ECG ambulatoriale per 7-30 giorni o il SEF.
- Nei pazienti sottoposti a chirurgia per endocardite o a chirurgia della valvola tricuspide che presentino BAV o che sviluppano BAV durante l'intervento, deve essere preso in considerazione l'impianto intraoperatorio di un pacemaker epicardico.
- Al fine di ridurre il rischio di complicanze, prima della procedura di impianto di CIED deve essere somministrata la terapia antibiotica, deve essere effettuata l'antisepsi cutanea preferibilmente con clorexidina in soluzione alcolica e deve essere tentato l'accesso venoso in prima istanza attraverso la vena cefalica o ascellare.
- Nelle procedure di impianto di CIED deve essere evitata l'embricazione con eparina per ridurre al minimo il rischio di ematoma e di infezione della tasca.
- Nei pazienti sottoposti a reintervento su CIED può essere preso in considerazione l'utilizzo di un involucro antibiotico per ridurre il rischio di infezione.
- Nella maggior parte dei pazienti portatori di pacemaker o CRT, quando sussistano delle chiare indicazioni alla RM, l'esame può essere eseguito prendendo le dovute precauzioni quando non siano presenti elettrocateteri epicardici, elettrocateteri danneggiati o abbandonati o elettrocateteri con adattatori/estensori.
- La radioterapia può essere offerta ai pazienti con pacemaker o CRT a condizione che venga effettuata anticipatamente una pianificazione individualizzata del trattamento e la stratificazione del rischio, interrogando il dispositivo secondo le specifiche raccomandazioni durante il periodo della radioterapia.
- La gestione in remoto del dispositivo è una valida opportunità per individuare precocemente eventuali problemi

- clinici e tecnici e può consentire di dilazionare le visite di follow-up ambulatoriali.
- I principi dell'assistenza incentrata sul paziente e del processo decisionale condiviso devono essere applicati sia durante la consultazione preoperatoria sia durante il follow-up nei pazienti candidati ad impianto o portatori di pacemaker o dispositivo per CRT.

15. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

I medici responsabili della gestione dei pazienti e dei candidati ad impianto di pacemaker e CRT si trovano spesso a dover prendere decisioni terapeutiche in assenza di adeguate evidenze o del consenso dell'opinione degli esperti. Qui di seguito viene riportato un breve elenco di alcune questioni che ricorrono più frequentemente e che meritano di essere indagate nei futuri studi di ricerca clinica.

- Resta da definire quale sia il miglior programma di valutazione pre-impianto, e anche quando applicare le modalità di imaging avanzato, per garantire la scelta ottimale del CIED in ciascun paziente.
- Restano da chiarire i benefici derivanti dall'implementazione del test genetico nei pazienti con CIED e nei loro familiari quando venga diagnosticata una malattia del sistema di conduzione.
- Resta da stabilire se l'uso della stimolazione a frequenza adattativa in generale eserciti effetti benefici nei pazienti con SND.
- Resta da dimostrare la non inferiorità dell'ablazione transcatetere della FA senza impianto di pacemaker rispetto all'impianto di pacemaker in termini di libertà dai sintomi correlati alla bradicardia nei pazienti con pause sintomatiche dopo FA prima del ripristino del ritmo atriale.
- Nei pazienti con sincope riflessa sono necessari studi per determinare quale sia la modalità ottimale di stimolazione.
- Nei pazienti con indicazione a stimolazione VVI deve essere documentata in RCT l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della stimolazione leadless.
- Nei pazienti con SC resta da definire se la CRT migliori l'outcome in quelli che non mostrano BBS.
- Nei pazienti con FA permanente/persistente, SC e BBB resta da dimostrare in RCT se la CRT abbia effetti benefici.
- Mancano RCT che documentino l'effetto della CRT nei pazienti con SC in trattamento con i nuovi farmaci per lo SC, come sacubitril/valsartan, ivabradina e inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.
- Restano da dimostrare gli effetti benefici dell'upgrade a CRT di pacemaker e ICD convenzionali nei pazienti con SC che hanno un'elevata percentuale di stimolazione VD.
- Non è noto se l'impianto di un elettrodo in ventricolo sinistro nell'area di attivazione elettrica o meccanica più tardiva migliori l'effetto della CRT e l'outcome del paziente.
- Resta da definire se l'utilizzo di una qualsiasi modalità di imaging pre-impianto per decidere se posizionare l'elettrocatetere in ventricolo sinistro o destro nella CRT possa migliorare l'outcome del paziente.
- Nei pazienti con indicazione a stimolazione permanente che si prevede abbiano una percentuale elevata di stimo-

- lazione VD a causa di BAV, restano da chiarire quali caratteristiche del paziente e del trattamento siano in grado di predire lo sviluppo di cardiomiopatia indotta dalla stimolazione o di SC.
- Nei pazienti con BAV che hanno un'indicazione a stimolazione cardiaca devono essere dimostrate in RCT l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della HBP in alternativa alla stimolazione VD, così come resta da definire la selezione dei pazienti che possono trarre maggiore beneficio dalla HBP.
- Nei pazienti con SC che hanno un'indicazione a CRT devono essere dimostrate in RCT l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della HBP in alternativa o complementare alla CRT con stimolazione biventricolare, così come resta da definire la selezione dei pazienti candidati a CRT che possono trarre maggiore beneficio dalla HBP.
- Sono necessari ulteriori studi per stabilire se la HBP possa essere utilizzata per migliorare la risposta nei pazienti "non-responder" alla CRT.
- Restano da dimostrare l'efficacia e la sicurezza della stimolazione della regione della branca sinistra.
- Resta da dimostrare la superiorità di una posizione specifica dell'elettrocatetere VD (se settale, nel tratto di efflusso o apicale) nella stimolazione convenzionale indicata per bradicardia o nella CRT.
- È necessario poter predire meglio quali siano i pazienti a rischio di sviluppare BAV post-TAVI.
- Nei pazienti sintomatici con CMI allo stadio terminale e BBS occorre definire meglio i criteri per l'impianto di dispositivo per CRT e identificare le caratteristiche cliniche associate a un beneficio duraturo della procedura.
- Resta da valutare quale sia il trattamento ottimale comprensivo di stimolazione cardiaca nei pazienti con BAV congenito.
- Nei candidati ad impianto di pacemaker affetti da cardiomiopatie con un'aspettativa di vita >1 anno che non soddisfano i criteri standard per la terapia con ICD devono essere meglio definiti i criteri per l'impianto di ICD.
- Resta da definire la gestione preoperatoria ottimale negli impianti di CIED e l'eventuale utilizzo della disinfezione cutanea preoperatoria e/o della decolonizzazione pre-ospedalizzazione dei portatori di Staphylococcus aureus.
- Resta da definire l'approccio ottimale per i diversi componenti della procedura operativa negli impianti di CIED, in particolare la scelta dell'accesso venoso, gli elettrocateteri a fissazione attiva o passiva nelle camere destre, i siti di stimolazione specifici, l'impiego di agenti emostatici nella tasca, la scelta del tipo di sutura e l'applicazione del bendaggio a pressione alla fine della procedura.
- I pazienti che necessitano di stimolazione cardiaca urgente occasionalmente presentano febbre e infezione e sono generalmente trattati con stimolazione transvenosa temporanea e antibiotici, con successivo impianto di pacemaker permanente dopo la risoluzione dell'infezione. Non è noto se l'impianto immediato di pacemaker permanente dopo l'inizio della terapia antibiotica si associ ad outcome meno favorevoli.
- Il ruolo dell'educazione del paziente, dell'assistenza incentrata sul paziente e del processo decisionale condiviso deve essere valutato nelle popolazioni di pazienti con CIED.

16. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": MESSAGGI DALLE LINEE GUIDA

Valutazione del paziente con bradicardia o malattia del sistema di conduzione sospetta o documentata Monitoraggio Il monitoraggio ECG ambulatoriale è raccomandato per la valutazione dei pazienti con sospetta bradicardia al fine di corcelare i disturbi del ritmo ai sintomi. Massaggio del seno carotideo Dopo aver escluso la presenza di stenosi carotidea*, l'esecuzione del CSM è raccomandata nei pazienti con sincope ad eziologia sconosciuta compatibile con un meccanismo riflesso o con sintomi correlati alla manipolazione/pressione della regione del sono carotideo. Test da sforzo Il test da sforzo è raccomandato nei pazienti che manifestano sintomi suggestivi di bradicardia durante o subito dopo l'esercizio. Il test da sforzo è raccomandato nei pazienti con bradicardia sintomatica, sospetta o documentata, al fine di rilevare l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei disturbi di conduzione. Test di laboratorio Oltre ai test laboratoristici pre-impianto*, nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di sesguire specifiche indagni di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni. Valutazione del sonno Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i lopo recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione ininitai imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione ininit	Livellob	Classe	Raccomandazioni
Il monitoraggio ECG ambulatoriale è raccomandato per la valutazione dei pazienti con sospetta bradicardia al fine di correlare i disturbi del ritmo ai sintomi. Massaggio del seno carotideo Dopo aver escluso la presenza di stenosi carotidear, l'esecuzione del CSM è raccomandata nei pazienti con sincope ad eziologia sconosciuta compatibile con un meccanismo riflesso o con sintomi correlati alla manipolazione/pressione della regione del seno carotideo. Test da sforzo Il test da sforzo Il test da sforzo è raccomandato nei pazienti che manifestano sintomi suggestivi di bradicardia durante o subito dopo l'esercizio. Ilmaging L'imaging cardiaco è raccomandato nei pazienti con bradicardia sintomatica, sospetta o documentata, al fine di rilevare l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei disturbi di conduzione. Test di laboratorio Oltre ai test laboratoristici pre-impianto ⁰ , nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcernia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni. Valutazione del sonno Lo screening per OSAS e raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope insipiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La			Valutazione del paziente con bradicardia o malattia del sistema di conduzione sospetta o documentata
Massagio del seno carotideo Dopo aver escluso la presenza di stenosi carotidea', l'esecuzione del CSM è raccomandata nei pazienti con sincope ad eziologia sconosciuta compatibile con un meccanismo riflesso o con sintomi correlati alla manipolazione/pressione della regione del seno carotideo. Test da sforzo Il test da sforzo è raccomandato nei pazienti che manifestano sintomi suggestivi di bradicardia durante o subito dopo l'esercizio. Il test da sforzo è raccomandato nei pazienti con bradicardia sintomatica, sospetta o documentata, al fine di rilevare l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei disturbi di conduzione. Test di laboratorio Oltre ai test laboratoristici pre-impianto ⁴ , nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni. Valutazione del sonno Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili II monitoraggio ambulatoriale al lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia. La stim			Monitoraggio
Dopo aver escluso la presenza di stenosi carotidea", l'esecuzione del CSM è raccomandata nei pazienti con sincope ad eziologia sconosciuta compatibile con un meccanismo riflesso o con sintomi correlati alla manipolazione/pressione della regione del seno carotideo. Test da sforzo Il test da sforzo è raccomandato nei pazienti che manifestano sintomi suggestivi di bradicardia durante o subito dopo l'esercizio. Ilmaging L'imaging cardiaco è raccomandato nei pazienti con bradicardia sintomatica, sospetta o documentata, al fine di rilevare l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei disturbi di conduzione. Test di laboratorio Oltre ai test laboratoristici pre-impianto ⁴ , nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni. Valutazione del sonno Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è r	С	1	
Eziologia sconosciuta compatibile con un meccanismo riflesso o con sintomi correlati alla manipolazione/pressione della regione del seno carotideo. Test da sforzo Il test da sforzo è raccomandato nei pazienti che manifestano sintomi suggestivi di bradicardia durante o subito dopo l'esercizio. Il test da sforzo è raccomandato nei pazienti con bradicardia sintomatica, sospetta o documentata, al fine di rilevare l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei disturbi di conduzione. Test di laboratorio Oltre ai test laboratoristici pre-impianto ⁴ , nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tircidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni. Valutazione del sonno Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico,			Massaggio del seno carotideo
Il test da sforzo è raccomandato nei pazienti che manifestano sintomi suggestivi di bradicardia durante o subito dopo l'esercizio. Imaging L'imaging cardiaco è raccomandato nei pazienti con bradicardia sintomatica, sospetta o documentata, al fine di rilevare l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei disturbi di conduzione. Test di laboratorio Oltre ai test laboratoristici pre-impianto ⁴ , nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroridea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni. Valutazione del sonno Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti con on SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione indicata nei pazie	В	1	eziologia sconosciuta compatibile con un meccanismo riflesso o con sintomi correlati alla manipolazione/pressione della
l'esercizio. Imaging L'imaging cardiaco è raccomandato nei pazienti con bradicardia sintomatica, sospetta o documentata, al fine di rilevare l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei disturbi di conduzione. Test di laboratorio Oltre ai test laboratoristici pre-impianto ^d , nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni. Valutazione del sonno Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti con sondome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute.			Test da sforzo
L'imaging cardiaco è raccomandato nei pazienti con bradicardia sintomatica, sospetta o documentata, al fine di rilevare l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei disturbi di conduzione. Test di laboratorio Oltre ai test laboratoristici pre-impianto ⁴ , nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni. Valutazione del sonno Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,	С	1	
l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei disturbi di conduzione. Test di laboratorio Oltre ai test laboratoristici pre-impianto ^d , nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni. Valutazione del sonno Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,			Imaging
Oltre ai test laboratoristici pre-impianto ⁴ , nei pazienti nei quali si sospetti che la bradicardia sia dovuta a cause sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni. Valutazione del sonno Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,	С	1	l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale, valutare la funzione sistolica VS e diagnosticare le possibili cause dei
sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al fine di diagnosticare e trattare tali condizioni. Valutazione del sonno Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,			Test di laboratorio
Lo screening per OSAS è raccomandato nei pazienti con sintomi di OSAS e in presenza di bradicardia severa o BAV di grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,	С	1	sottostanti potenzialmente reversibili (es. disfunzione tiroidea, evidenza di anticorpi anti-Borrelia, intossicazione da digitale, iperkaliemia, ipercalcemia e variazione del pH) si raccomanda di eseguire specifiche indagini di laboratorio al
grado avanzato durante il sonno. Raccomandazione per i loop recorder impiantabili Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,			Valutazione del sonno
Il monitoraggio ambulatoriale a lungo termine con ILR è raccomandato nei pazienti con rari episodi (<1 al mese) di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,	С	1	
di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata documentata una precisa causa dopo accurata valutazione iniziale. Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,			Raccomandazione per i loop recorder impiantabili
Nei pazienti con SND e portatori di pacemaker DDD si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare non necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,	Α	T	di sincope inspiegata o che presentano altri sintomi verosimilmente imputabili a bradicardia nei quali non sia stata
necessaria mediante adeguata programmazione del dispositivo. La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia. La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,			Stimolazione cardiaca per bradicardia e malattia del sistema di conduzione
La stimolazione è indicata nei pazienti sintomatici con sindrome bradicardia-tachicardia per correggere la bradiaritmia e consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,	Α	1	
consentire il trattamento farmacologico, laddove non sia preferibile procedere con l'ablazione della tachiaritmia. La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con bradiaritmie asintomatiche correlate alla SND o dovute a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,	В	- 1	La stimolazione è indicata nei pazienti con SND che presentano sintomi chiaramente imputabili a bradiaritmia.
transitorie che possono essere corrette o prevenute. La stimolazione è indicata nei pazienti in RS con BAV permanente o parossistico di terzo o secondo grado tipo II,	В	1	
	С	Ш	
	С	1	
La stimolazione è indicata nei pazienti con aritmia atriale (soprattutto FA) e BAV permanente o parossistico di terzo grado o di grado avanzato, anche in assenza di sintomi.	С	1	
Nei pazienti con FA permanente che devono essere sottoposti ad impianto di pacemaker è raccomandata la stimolazione ventricolare con funzione "rate responsive".	С	1	
La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con BAV dovuto a cause transitorie che possono essere corrette o prevenute.	С	Ш	
L'impianto di pacemaker è indicato nei pazienti con sincope inspiegata e blocco bifascicolare che presentano un intervallo HV ≥70 ms in condizioni basali oppure blocco di secondo o terzo grado, intra- o sotto-hisiano documentati durante stimolazione atriale incrementale o una risposta anormale al test provocativo farmacologico.	В	1	intervallo HV ≥70 ms in condizioni basali oppure blocco di secondo o terzo grado, intra- o sotto-hisiano documentati
La stimolazione è indicata nei pazienti con BBB alternante indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi.	С	1	La stimolazione è indicata nei pazienti con BBB alternante indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi.
La stimolazione non è raccomandata in caso di BBB o blocco bifascicolare asintomatico.	В	III	La stimolazione non è raccomandata in caso di BBB o blocco bifascicolare asintomatico.

(continua)

Linee guida ESC 2021 Stimolazione cardiaca e CRT

Raccomandazioni	Classea	Livello ^b
Raccomandazioni per la stimolazione nei pazienti con sincope riflessa		
La stimolazione cardiaca bicamerale è indicata per ridurre le recidive sincopali nei pazienti di età >40 anni con episodi sincopali severi ricorrenti e non prevedibili che presentano:		
• pause asistoliche spontanee sintomatiche >3 s o pause asintomatiche >6 s dovute ad arresto sinusale o BAV; o	1	Α
sindrome del seno carotideo di tipo cardioinibitorio; o		
• sincope asistolica al tilt test.		
La stimolazione cardiaca non è indicata quando non sia stata documentata una risposta cardioinibitoria di natura riflessa.	III	В
La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con cadute inspiegate in assenza di altre indicazioni documentate.	III	В
La stimolazione non è raccomandata nei pazienti con sincope inspiegata senza evidenza di SND o disturbi della conduzione.	Ш	С
CRT		
La CRT è raccomandata per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una FEVS ≤35% e una durata del QRS ≥150 ms a morfologia tipo BBS nonostante OMT.	1	Α
La CRT non è indicata nei pazienti con SC e una durata del QRS <130 ms che non hanno un'indicazione a stimolazione VD.	Ш	Α
La CRT è raccomandata nei pazienti con HFrEF che presentano FA sintomatica e frequenza cardiaca non controllata e che sono candidati ad ablazione della giunzione AV (indipendentemente dalla durata del QRS).	1	В
La CRT, piuttosto che la stimolazione VD, è raccomandata, indipendentemente dalla classe NYHA, per ridurre la morbilità nei pazienti con HFrEF (<40%) che hanno un'indicazione a stimolazione ventricolare e BAV di grado avanzato, inclusi quelli con FA.	1	Α
La CRT-D è raccomandata nei pazienti candidati ad impianto di ICD che hanno un'indicazione alla CRT.	1	Α
Raccomandazione per l'utilizzo della stimolazione del fascio di His		
Nei pazienti trattati con HBP si raccomanda di programmare il dispositivo in base ai requisiti specifici per HBP.	1	С
Stimolazione dopo infarto miocardico		
L'impianto di un pacemaker permanente è indicato alla stregua di quanto raccomandato per la popolazione generale (sezione 5.2) quando, trascorsi almeno 5 giorni dall'IM, non si verifichi la risoluzione del BAV.	1	С
La stimolazione non è raccomandata quando il BAV si risolve spontaneamente o dopo rivascolarizzazione.	Ш	В
Raccomandazioni per la stimolazione cardiaca dopo chirurgia cardiaca e trapianto cardiaco		
BAV avanzato o completo dopo chirurgia cardiaca: è indicato un periodo di osservazione clinica di almeno 5 giorni per valutare se i disturbi del ritmo siano transitori e si risolvano. Tuttavia, tale periodo di osservazione può essere ridotto in presenza di BAV completo con ritmo di scappamento assente o basso, che ne rende improbabile la risoluzione.	1	С
Pazienti che necessitano di stimolazione dopo sostituzione di protesi tricuspidale meccanica: l'impianto di un catetere VD transvalvolare deve essere evitato.	III	С
Raccomandazioni per la stimolazione cardiaca dopo TAVI		
La stimolazione permanente è raccomandata nei pazienti con BAV di grado avanzato o completo che persiste per 24-48 h post-TAVI.	1	В
La stimolazione permanente è raccomandata nei pazienti con BBB alternante di nuova insorgenza post-TAVI.	1	С
L'impianto profilattico di pacemaker permanente non è indicato prima della procedura di TAVI nei pazienti con BBD che non hanno indicazione a stimolazione permanente.	Ш	С
Raccomandazioni per la stimolazione cardiaca nei pazienti con cardiopatie congenite		
La stimolazione è raccomandata nei pazienti con BAV congenito di grado avanzato o completo in presenza di uno dei seguenti fattori di rischio: a) Sintomi		
b) Pause >3x la lunghezza del ciclo del ritmo ventricolare di scappamento c) Ritmo di scappamento a QRS largo d) Intervallo QT prolungato	1	С
e) Ectopie ventricolari complesse		
f) Frequenza cardiaca media diurna <50 b/min.		(continua)

(continua)

Raccomandazioni	Classe	Livellob
Raccomandazione per la stimolazione cardiaca nei pazienti con malattie rare		
La stimolazione permanente è indicata nei pazienti con malattie neuromuscolari come la distrofia miotonica di tipo 1 che presentano BAV di secondo o terzo grado o un intervallo HV ≥70 ms con o senza sintomi ^f .	1	С
Raccomandazioni per l'impianto di dispositivi e la gestione perioperatoria		
Per ridurre il rischio di infezione del CIED è raccomandata la profilassi antibiotica preoperatoria da somministrare entro 1 h dall'incisione cutanea.	-1	Α
Nei pazienti in terapia anticoagulante non è raccomandata l'embricazione con eparina.	III	Α
L'impianto di pacemaker permanente non è raccomandato nei pazienti con stati febbrili. In tali casi la procedura deve essere differita fino a quando il paziente non sia sfebbrato da almeno 24 h.	III	В
Raccomandazione per l'esecuzione della risonanza magnetica nei pazienti con pacemaker		
Nei pazienti con sistemi di pacemaker RM-compatibili ^g , la RM può essere eseguita in sicurezza attenendosi alle istruzioni della casa produttrice.	1	Α
Raccomandazione per la stimolazione cardiaca temporanea		
La stimolazione transvenosa temporanea è raccomandata nei casi di bradiaritmia con compromissione emodinamica refrattaria alla terapia cronotropa in infusione endovenosa.	1	С
Raccomandazione per quando la stimolazione non è più indicata		
Quando la stimolazione non è più indicata, la decisione sulla strategia gestionale deve basarsi sulla valutazione del rischio-beneficio individuale nell'ambito di un processo decisionale condiviso con il paziente.	-1	С
Raccomandazioni per il follow-up dei pacemaker e dei dispositivi per la terapia di resincronizzazione cardiaca		
La gestione in remoto del dispositivo è raccomandata per ridurre il numero delle visite di controllo in ambulatorio nei pazienti portatori di pacemaker che hanno difficoltà a recarsi alle visite ambulatoriali (es. per ridotta mobilità, altri impegni o preferenze).	1	Α
Il monitoraggio remoto è raccomandato qualora sopravvengano "recall" o avvisi di sicurezza per consentire l'identificazione precoce di eventi che richiedono un intervento, specie nei pazienti ad aumentato rischio (es. se pacemaker-dipendenti).	1	С
Raccomandazione per l'assistenza incentrata sul paziente nella stimolazione cardiaca e nella terapia di resincre cardiaca	onizzazio	ne
Nei pazienti candidati ad impianto di pacemaker o dispositivo per CRT, la decisione deve basarsi sulle migliori evidenze disponibili tenendo conto del rischio-beneficio individuale di ciascuna opzione, delle preferenze del paziente e degli obiettivi del trattamento. Durante il consulto si raccomanda di adottare un approccio assistenziale integrato e di applicare i principi dell'assistenza incentrata sul paziente e un processo decisionale condiviso.	1	С

AV, atrioventricolare; BAV, blocco atrioventricolare; BBB, blocco di branca; BBS, blocco di branca sinistra; CIED, dispositivo elettronico cardiovascolare impiantabile; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; CRT-D, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore; CSM, massaggio del seno carotideo; DDD, stimolazione atrioventricolare, bicamerale; ECG, elettrocardiogramma; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione vintricolare sinistra; HBP, stimolazione del fascio di His; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; HV, intervallo fascio di His-ventricolo; ICD, defibrillatore impiantabile; ILR, loop recorder impiantabile; IM, infarto miocardico; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; OSAS, sindrome delle apnee ostruttive del sonno; RM, risonanza magnetica; RS, ritmo sinusale; SC, scompenso cardiaco; SEF, studio elettrofisiologico; SND, disfunzione del nodo del seno; TAVI, impianto transcatetere di valvola aortica; VD, ventricolare destra; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

Il CSM non deve essere eseguito nei pazienti con pregresso attacco ischemico transitorio, ictus o stenosi carotidea nota. Prima del CSM deve essere effettuata l'auscultazione carotidea e, qualora si rilevi un soffio carotideo, deve essere eseguito l'esame ultrasonografico per escludere la presenza di patologia carotidea.

^dEmocromo completo, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale, creatinina sierica ed elettroliti.

eln pazienti asintomatici con BAV tipo 2:1 e QRS stretto, la stimolazione può essere evitata se il blocco sopra-hisiano è clinicamente sospetto (si osserva un concomitante BAV tipo Wenckebach e il blocco scompare durante l'esercizio) o documentato al SEF.

Qualora in presenza di malattia neuromuscolare sia opportuna la stimolazione, le indicazioni alla CRT o alla terapia con ICD devono essere poste attenendosi alle relative linee guida.

Gombinazione di generatore ed elettrocateteri RM-compatibili forniti dalla stessa casa produttrice.

17. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Il materiale supplementare è disponibile sul sito web dello *European Heart Journal* ed è accessibile anche tramite il sito web dell'ESC alla pagina www.escardio.org/guidelines.

BIBLIOGRAFIA

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P, ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. Eur Heart J 2018;39:508-579.

bLivello di evidenza.

- 2. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009 a World Society of Arrhythmia's project. Pacing Clin Electrophysiol 2011;34:1013-1027.
- **3.** Gregoratos G. Permanent pacemakers in older persons. J Am Geriatr Soc 1999;47:1125-1135.
- **4.** Mond HG. The World Survey of Cardiac Pacing and Cardioverter Defibrilators: calendar year 1997. Pacing Clin Electrophysiol 2001;24:869-870.
- **5.** Mond HG. The World Survey of Cardiac Pacing and Cardioverter Defibrillators: calendar year 1997 Asian Pacific, Middle East, South America, and Canada. Pacing Clin Electrophysiol 2001;24:856-862.
- **6.** Ector H, Rickards AF, Kappenberger L, Linde C, Vardas P, Oto A, Santini M, Sutton R, Working Group on Cardiac Pacing. The World Survey of Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter Defibrillators: calendar year 1997–Europe. Pacing Clin Electrophysiol 2001;24:863-868.
- 7. Mond HG, Irwin M, Ector H, Proclemer A. The world survey of cardiac pacing and cardioverter-defibrillators: calendar year 2005 an International Cardiac Pacing and Electrophysiology Society (ICPES) project. Pacing Clin Electrophysiol 2008;31:1202-1212.
- **8.** Bradshaw PJ, Stobie P, Knuiman MW, Briffa TG, Hobbs MS. Trends in the incidence and prevalence of cardiac pacemaker insertions in an ageing population. Open Heart 2014:1:e000177.
- **9.** Johansson BW. Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. Acta Med Scand Suppl 1966;451:1-127.
- **10.** Edhag O. Long-term cardiac pacing. Experience of fixed-rate pacing with an endocardial electrode in 260 patients. Acta Med Scand Suppl 1969;502:9-
- **11.** Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. Acta Med Scand 1976;200:457-463.
- **12.** Friedberg CK, Donoso E, Stein WG. Nonsurgical acquired heart block. Ann N Y Acad Sci 1964;111:835-847.
- **13.** Shaw DB, Holman RR, Gowers JI. Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). Br Med J 1980;280:139-141.
- **14.** Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G, Cappato R. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. Circulation 1997;96:260-266.
- **15.** Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 1986;9:1110-1114.
- **16.** Hofer S, Anelli-Monti M, Berger T, Hintringer F, Oldridge N, Benzer W. Psychometric properties of an established heart disease specific health-related quality of life questionnaire for pacemaker patients. Qual Life Res 2005;14:1937-1942.
- **17.** Fleischmann KE, Orav EJ, Lamas GA, Mangione CM, Schron E, Lee KL, Goldman L. Pacemaker implantation and quality of life in the Mode Selection Trial (MOST). Heart Rhythm 2006;3:653-659.
- **18.** Lopez-Jimenez F, Goldman L, Orav EJ, Ellenbogen K, Stambler B, Marinchak R, Wilkoff BL, Mangione CM, Yoon C, Vitale K, Lamas GA. Health values before and after pacemaker implantation. Am Heart J 2002;144:687-692.
- **19.** Newman D, Lau C, Tang AS, Irvine J, Paquette M, Woodend K, Dorian P, Gent M, Kerr C, Connolly SJ, CTOPP Investigators. Effect of pacing mode on healthrelated quality of life in the Canadian Trial of Physiologic Pacing. Am Heart J 2003;145:430-437.
- **20.** Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, Marinchak RA, Estes NA 3rd, Mitchell GF, Lieberman EH, Mangione CM, Goldman L. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. N Engl J Med 1998;338:1097-1104.
- 21. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehlert F, Freedman RA, Estes NA 3rd, Greenspon A, Goldman L, Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med 2002;346:1854-1862.
- **22.** Tjong FVY, Beurskens NEG, de Groot JR, Waweru C, Liu S, Ritter P, Reynolds D, Wilde AAM, Knops RE, MICRA Investigators. Health-related quality of life impact of a transcatheter pacing system. J Cardiovasc Electrophysiol 2018;29:1697-1704.
- **23.** Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S, Document Reviewers. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. Europace 2016;18:1455-1490.
- **24.** Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23:797-799.
- **25.** Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, Rauscha F, Losert H, Thalmann M, Vlcek M, Laggner AN. Compromising bradycardia: management in the emergency department. Resuscitation 2007;73:96-102.
- **26.** El-Sherif N, Jalife J. Paroxysmal atrioventricular block: are phase 3 and phase 4 block mechanisms or misnomers? Heart Rhythm 2009;6:1514-1521.

- **27.** Lee S, Wellens HJ, Josephson ME. Paroxysmal atrioventricular block. Heart Rhythm 2009;6:1229-1234.
- **28.** Narula OS, Samet P, Javier RP. Significance of the sinus-node recovery time. Circulation 1972;45:140-158.
- **29.** Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Lolli G, Oddone D, Dinelli M. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. J Am Coll Cardiol 1993;22:1130-1134.
- **30.** Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. Am J Cardiol 1991;68:1032-1036.
- **31.** Brignole M, Deharo JC, De Roy L, Menozzi C, Blommaert D, Dabiri L, Ruf J, Guieu R. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. J Am Coll Cardiol 2011:58:167-173.
- **32.** Deharo JC, Brignole M, Guieu R. Adenosine hypersensitivity and atrioventricular block. Herzschrittmacherther Elektrophysiol 2018;29:166-170.
- **33.** Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, ESC Committee for Practice Guidelines. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2013;34:2281-2329.
- **34.** Burri H, Starck C, Auricchio A, Biffi M, Burri M, D'Avila ALR, Deharo JC, Glikson M, Israel C, Lau CAR, Leclercq C, Love C, Nielsen JC, Vernooy K, Reviewers, Dagres NRC, Boveda SRC, Butter C, Marijon E, Braunschweig F, Mairesse GH, Gleva M, Defaye P, Zanon F, Lopez-Cabanillas N, Guerra JM, Vassilikos VP, Martins Oliveira M. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Europace 2021;doi: 10.1093/europace/euaa367.
- **35.** Belott P, Reynolds D. Permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator implantation in adults. In: Ellenbogen KA, Wilcoff BL, Kay NG, Lau CP, Auricchio A, eds. Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy. 5th ed. Elsevier; 2017. p631-691. **36.** Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H,
- **36.** Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Circulation 1999;99:2993-3001.
- **37.** Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med 2010;363:2385-2395.
- **38.** Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, Feldman AM, Galle E, Ecklund F. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. Circulation 2006;114:2766-2772.
- **39.** 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.
- **40.** Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med 2009;361:1329-1338.
- **41.** Verma N, Knight BP. Update in cardiac pacing. Arrhythm Electrophysiol Rev 2019;8:228-233.
- **42.** Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, Oren JW, Dandamudi G, Vijayaraman P. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2018;71:2319-2330.
- **43.** Bhatt AG, Musat DL, Milstein N, Pimienta J, Flynn L, Sichrovsky T, Preminger MW, Mittal S. The efficacy of his bundle pacing: lessons learned from implementation for the first time at an experienced electrophysiology center. JACC Clin Electrophysiol 2018;4:1397-1406.
- **44.** Ali N, Keene D, Arnold A, Shun-Shin M, Whinnett Zl, Afzal Sohaib SM. His bundle pacing: a new frontier in the treatment of heart failure. Arrhythm Electrophysiol Rev 2018;7:103-110.
- **45.** Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, Narasimhan C, Steinwender C, Brugada J, Lloyd M, Roberts PR, Sagi V, Hummel J, Bongiorni MG, Knops RE, Ellis CR, Gornick CC, Bernabei MA, Laager V, Stromberg K, Williams ER, Hudnall JH, Ritter P, Micra Transcatheter Pacing Study Group. A leadless intracardiac transcatheter pacing system. N Engl J Med 2016;374:533-541.
- **46.** Reddy VY, Exner DV, Cantillón DJ, Doshi R, Bunch TJ, Tomassoni GF, Friedman PA, Estes NA 3rd, Ip J, Niazi I, Plunkitt K, Banker R, Porterfield J, Ip JE, Dukkipati SR, Leadless II Study Investigators. Percutaneous implantation of an entirely intracardiac leadless pacemaker. N Engl J Med 2015;373:1125-1135.
- **47.** Knops RE, Tjong FV, Neuzil P, Sperzel J, Miller MA, Petru J, Simon J, Sediva L, de Groot JR, Dukkipati SR, Koruth JS, Wilde AA, Kautzner J, Reddy VY. Chronic performance of a leadless cardiac pacemaker: 1-year follow-up of the LEADLESS trial. J Am Coll Cardiol 2015;65:1497-1504.
- 18. Sperzel J, Defaye P, Delnoy PP, Garcia Guerrero JJ, Knops RE, Tondo C,

- Deharo JC, Wong T, Neuzil P. Primary safety results from the LEADLESS Observational Study. Europace 2018;20:1491-1497.
- **49.** Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, Garweg C, Martinez-Sande JL, Iacopino S, Johansen JB, Vinolas Prat X, Kowal RC, Klug D, Mont L, Steffel J, Li S, Van Osch D, El-Chami MF. A leadless pacemaker in the real-world setting: The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry. Heart Rhythm 2017;14:1375-1379.
- **50.** El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, Garweg C, Martinez-Sande JL, Piccini JP, Iacopino S, Lloyd M, Vinolas Prat X, Jacobsen MD, Ritter P, Johansen JB, Tondo C, Liu F, Fagan DH, Eakley AK, Roberts PR. Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: a comparison to the investigational study and a transvenous historical control. Heart Rhythm 2018;15:1800-1807.
- **51.** Ovsyshcher I, Guetta V, Bondy C, Porath A. First derivative of right ventricular pressure, dP/dt, as a sensor for a rate adaptive VVI pacemaker: initial experience. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15:211-218.
- **52.** Lau CP, Butrous GS, Ward DE, Camm AJ. Comparison of exercise performance of six rate-adaptive right ventricular cardiac pacemakers. Am J Cardiol 1989;63:833-838.
- **53.** Lau CP, Antoniou A, Ward DE, Camm AJ. Initial clinical experience with a minute ventilation sensing rate modulated pacemaker: improvements in exercise capacity and symptomatology. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:1815-1822.
- **54.** Benditt DG, Mianulli M, Fetter J, Benson DW Jr, Dunnigan A, Molina E, Gornick CC, Almquist A. Single-chamber cardiac pacing with activity-initiated chronotropic response: evaluation by cardiopulmonary exercise testing. Circulation 1987;75:184-191.
- **55.** Landzberg JS, Franklin JO, Mahawar SK, Himelman RB, Botvinick EH, Schiller NB, Springer MJ, Griffin JC. Benefits of physiologic atrioventricular synchronization for pacing with an exercise rate response. Am J Cardiol 1990:66:193-197
- **56.** Iwase M, Hatano K, Saito F, Kato K, Maeda M, Miyaguchi K, Aoki T, Yokota M, Hayashi H, Saito H, Murase M. Evaluation by exercise Doppler echocardiography of maintenance of cardiac output during ventricular pacing with or without chronotropic response. Am J Cardiol 1989;63:934-938.
- **57.** Buckingham TA, Woodruff RC, Pennington DG, Redd RM, Janosik DL, Labovitz AJ, Graves R, Kennedy HL. Effect of ventricular function on the exercise hemodynamics of variable rate pacing. J Am Coll Cardiol 1988;11:1269-1277.
- **58.** Padeletti L, Pieragnoli P, Di Biase L, Colella A, Landolina M, Moro E, Orazi S, Vicentini A, Maglia G, Pensabene O, Raciti G, Barold SS. Is a dual-sensor pacemaker appropriate in patients with sino-atrial disease? Results from the DU-SISLOG study. Pacing Clin Electrophysiol 2006;29:34-40.
- **59.** Nowak B, Misselwitz B, Expert committee 'Pacemaker Institute of Quality Assurance Hessen', Erdogan A, Funck R, Irnich W, Israel CW, Olbrich HG, Schmidt H, Sperzel J, Zegelman M. Do gender differences exist in pacemaker implantation? Results of an obligatory external quality control program. Europace 2010;12:210-215.
- 60. Mohamed MO, Volgman AS, Contractor T, Sharma PS, Kwok CS, Rashid M, Martin GP, Barker D, Patwala A, Mamas MA. Trends of sex differences in outcomes of cardiac electronic device implantations in the United States. Can J Cardiol 2020;36:69-78.
- **61.** Moore K, Ganesan A, Labrosciano C, Heddle W, McGavigan A, Hossain S, Horton D, Hariharaputhiran S, Ranasinghe I. Sex differences in acute complications of cardiac implantable electronic devices: implications for patient safety. J Am Heart Assoc 2019;8:e010869.
- **62.** Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J 2018;39:1883-1948.
- **63.** Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015;36:2793-2867.
- **64.** Kaess BM, Andersson C, Duncan MS, Larson MG, Aasbjerg K, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Vasan RS. Familial clustering of cardiac conduction defects and pacemaker insertion. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e007150.
- **65.** Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. Heart Rhythm 2011;8:1308-1339.
- **66.** Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. Arch Intern Med 2006;166:515-520.
- **67.** Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donateo P, Croci F, Solano A, Lolli G, Tomasi C, Bottoni N. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the 'method of symptoms'. Am J Cardiol 2002;89:599-601.
- **68.** Brignole M, Ungar A, Casagranda I, Gulizia M, Lunati M, Ammirati F, Del Rosso A, Sasdelli M, Santini M, Maggi R, Vitale E, Morrione A, Francese GM,

- Vecchi MR, Giada F. Prospective multicentre systematic guideline-based management of patients referred to the Syncope Units of general hospitals. Europace 2010;12:109-118.
- **69.** Solari D, Maggi R, Oddone D, Solano A, Croci F, Donateo P, Brignole M. Clinical context and outcome of carotid sinus syndrome diagnosed by means of the 'method of symptoms'. Europace 2014;16:928-934.
- **70.** Solari D, Maggi R, Oddone D, Solano A, Croci F, Donateo P, Wieling W, Brignole M. Assessment of the vasodepressor reflex in carotid sinus syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:505-510.
- **71.** Mangrum JM, DiMarco JP. The evaluation and management of bradycardia. N Engl J Med 2000;342:703-709.
- **72.** Sutton R. Reflex atrioventricular block. Front Cardiovasc Med 2020;7:48. **72a.** Da Costa D, Brady WJ, Edhouse J. Bradycardias and atrioventricular conduction block. BMJ 2002;324:535-538.
- **73.** Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, Cantillon DJ, Dilaveris P, Dubner SJ, El-Sherif N, Krol J, Kurpesa M, La Rovere MT, Lobodzinski SS, Locati ET, Mittal S, Olshansky B, Piotrowicz E, Saxon L, Stone PT, Lereshchenko L, Turitto G, Wimmer NJ, Verrier RL, Zareba W, Piotrowicz R. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. Heart Rhythm 2017;14:e55-e96.
- **74.** Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. Circulation 2011;123:1010-1020.
- **75.** Savonen KP, Kiviniemi V, Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa TH, Salonen JT, Rauramaa R. Chronotropic incompetence and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease. Eur Heart J 2008;29:1896-1902.
- **76.** Byrne JM, Marais HJ, Cheek GA. Exercise-induced complete heart block in a patient with chronic bifascicular block. J Electrocardiol 1994;27:339-342.
- 77. Wissocq L, Ennezat PV, Mouquet F. Exercise-induced high-degree atrioventricular block. Arch Cardiovasc Dis 2009;102:733-735.
- **78.** Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS, Foster JR. Exercise-induced distal atrioventricular block. J Am Coll Cardiol 1983;2:578-581.
- **79.** Sumiyoshi M, Nakata Y, Yasuda M, Tokano T, Ogura S, Nakazato Y, Yamaguchi H. Clinical and electrophysiologic features of exercise-induced atrioventricular block. Am Heart J 1996;132:1277-1281.
- **80.** Oliveros RA, Seaworth J, Weiland FL, Boucher CA. Intermittent left anterior hemiblock during treadmill exercise test. Correlation with coronary arteriogram. Chest 1977:72:492-494.
- **81.** Bharati S, Dhingra RC, Lev M, Towne WD, Rhimtoola SH, Rosen KM. Conduction system in a patient with Prinzmetal's angina and transient atrioventricular block. Am J Cardiol 1977;39:120-125.
- **82.** Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2019;41:407-477.
- **83.** Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaite M, Vassiliou VS, Lota A, Izgi C, Tayal U, Khalique Z, Stirrat C, Auger D, Pareek N, Ismail TF, Rosen SD, Vazir A, Alpendurada F, Gregson J, Frenneaux MP, Cowie MR, Cleland JGF, Cook SA, Pennell DJ, Prasad SK. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. Circulation 2017;135:2106-2115.
- **84.** Kazmirczak F, Chen KA, Adabag S, von Wald L, Roukoz H, Benditt DG, Okasha O, Farzaneh-Far A, Markowitz J, Nijjar PS, Velangi PS, Bhargava M, Perlman D, Duval S, Akcakaya M, Shenoy C. Assessment of the 2017 AHA/ACC/HRS guideline recommendations for implantable cardioverter-defibrillator implantation in cardiac sarcoidosis. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e007488.
- **85.** Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, Pepe A, Todiere G, Lanzillo C, Scatteia A, Di Roma M, Pontone G, Perazzolo Marra M, Barison A, Di Bella G. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY Study. J Am Coll Cardiol 2017;70:1977-1987.
- **86.** Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. J Am Coll Cardiol 2018;72:3158-3176.
- **87.** Zhou Y, Lower EE, Li HP, Costea A, Attari M, Baughman RP. Cardiac sarcoidosis: the impact of age and implanted devices on survival. Chest 2017;151:139-148.
- **88.** Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4:303-309.
- **89.** Turner JJO. Hypercalcaemia presentation and management. Clin Med (Lond) 2017;17:270-273.
- **90.** Chon SB, Kwak YH, Hwang SS, Oh WS, Bae JH. Severe hyperkalemia can be detected immediately by quantitative electrocardiography and clinical history in patients with symptomatic or extreme bradycardia: a retrospective crosssectional study. J Crit Care 2013;28:1112.e7-1112.e13.
- **91.** Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1987;17:126-141.
- **92.** Wan D, Blakely C, Branscombe P, Suarez-Fuster L, Glover B, Baranchuk A. Lyme carditis and high-degree atrioventricular block. Am J Cardiol 2018;121:1102-1104.

- **93.** Nakayama Y, Ohno M, Yonemura S, Uozumi H, Kobayakawa N, Fukushima K, Takeuchi H, Aoyagi T. A case of transient 2:1 atrioventricular block, resolved by thyroxine supplementation for subclinical hypothyroidism. Pacing Clin Electrophysiol 2006;29:106-108.
- **94.** Noble K, Isles C. Hyperkalaemia causing profound bradycardia. Heart 2006;92:1063.
- **95.** Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N. Inherited bradyarrhythmia: a diverse genetic background. J Arrhythm 2016;32:352-358.
- **96.** Smits JP, Veldkamp MW, Wilde AA. Mechanisms of inherited cardiac conduction disease. Europace 2005;7:122-137.
- **97.** Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart Rhythm 2013;10:1932-1963.
- **98.** Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. Am J Cardiol 1977;39:390-395.
- **99.** Clarke JM, Hamer J, Shelton JR, Taylor S, Venning GR. The rhythm of the normal human heart. Lancet 1976;1:508-512.
- **100.** Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. Chest 1982;81:302-307.
- **101.** Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Kohler U, Heitmann J, Peter JH, Maisch B. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. Am J Cardiol 1996;77:1310-1314.
- **102.** Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. J Clin Invest 1982;69:1286-1292.
- **103.** Guilleminault C, Pool P, Motta J, Gillis AM. Sinus arrest during REM sleep in young adults. N Engl J Med 1984;311:1006-1010.
- **104.** Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, Peter JH, Maisch B. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe brady-arrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. Am J Cardiol 2000;86:688-692.
- **105.** Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. Eur Respir J 1998;11:434-439.
- **106.** Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, Siafakas NS, Vardas PE. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. Eur Heart J 2004;25:1070-1076.
- 107. Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, Gert van Dijk J, Abe H, Brignole M, de Lange F, Kenny RA, Lim PB, Moya A, Rosen SD, Russo V, Stewart JM, Thijs RD, Benditt DG. Tilt testing remains a valuable asset. Eur Heart J 2021;42:1654-1660.
- **108.** Da Costa A, Defaye P, Romeyer-Bouchard C, Roche F, Dauphinot V, Deharo JC, Jacon P, Lamaison D, Bathelemy JC, Isaaz K, Laurent G. Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated syncope, bundle branch block and negative workup: a randomized multicentre prospective study. Arch Cardiovasc Dis 2013;106:146-154.
- **109.** Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. Eur Heart J 2006;27:351-356.
- **110.** Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. Circulation 2001:104:46-51
- **111.** Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, Taieb J, Galley D, Bru P, Maury P, Mabo P, Boveda S, Cellarier G, Anselme F, Kouakam C, Delarche N, Deharo JC. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). Arch Cardiovasc Dis 2014;107:546-552.
- **112.** Sulke N, Sugihara C, Hong P, Patel N, Freemantle N. The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: the EaSyAS II trial. Europace 2016;18:912-918.
- **113.** Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia: a long-term follow-up study. Ann Intern Med 1979;90:24-29.
- **114.** Menozzi C, Brignole M, Alboni P, Boni L, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. Am J Cardiol 1998;82:1205-1209.
- **115.** McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of 'high-risk' bundle-branch block: final report of a prospective study. N Engl J Med 1982;307:137-143.
- **116.** Gronda M, Magnani A, Occhetta E, Sauro G, D'Aulerio M, Carfora A, Rossi P. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. G Ital Cardiol 1984;14:768-773.
- **117.** Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. Am J Cardiol 1994:74:1129-1132.
- 118. Kaul U, Dev V, Narula J, Malhotra AK, Talwar KK, Bhatia ML. Evaluation of

- patients with bundle branch block and 'unexplained' syncope: a study based on comprehensive electrophysiologic testing and ajmaline stress. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:289-297.
- **119.** Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, Del Rosso A, Bellver-Navarro A, Garcia-Sacristan J, Bortnik M, Mont L, Ruiz-Granell R, Navarro X. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. Eur Heart J 2011;32:1535-1541.
- **120.** Twidale N, Heddle WF, Tonkin AM. Procainamide administration during electrophysiology study utility as a provocative test for intermittent atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:1388-1397.
- **121.** Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. Am J Cardiol 1982;50:1316-1322.
- **122.** Roca-Luque I, Oristrell G, Francisco-Pasqual J, Rodriguez-Garcia J, Santos-Ortega A, Martin-Sanchez G, Rivas-Gandara N, Perez-Rodon J, Ferreira-Gonzalez I, Garcia-Dorado D, Moya-Mitjans A. Predictors of positive electrophysiological study in patients with syncope and bundle branch block: PR interval and type of conduction disturbance. Clin Cardiol 2018;41:1537-1542.
- **123.** Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donateo P. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. Circulation 2001:104:2045-2050.
- **124.** Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, DeSanctis RW. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. Circulation 1972;46:5-13.
- **125.** Short DS. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. Br Heart J 1954;16:208-214.
- **126.** Goldberger JJ, Johnson NP, Gidea C. Significance of asymptomatic bradycardia for subsequent pacemaker implantation and mortality in patients >60 years of age. Am J Cardiol 2011;108:857-861.
- 127. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Asklund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR, DAN-PACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dualchamber pacing in sick sinus syndrome. Eur Heart J 2011;32:686-696.
- **128.** Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. Acta Med Scand 1979;206:153-159.
- **129.** Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. Acta Med Scand 1975;198:341-347.
- **130.** Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. Eur Heart J 1981;2:455-459.
- **131.** Sašaki Y, Shimotori M, Akahane K, Yonekura H, Hirano K, Endoh R, Koike S, Kawa S, Furuta S, Homma T. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:1575-1583.
- **132.** Senturk T, Xu H, Puppala K, Krishnan B, Sakaguchi S, Chen LY, Karim R, Dickinson O, Benditt DG. Cardiac pauses in competitive athletes: a systematic review examining the basis of current practice recommendations. Europace 2016;18:1873-1879.
- **133.** Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. Circulation 2012:125:2566-2571.
- **134.** Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neutrally mediated syncope. Eur Heart J 2006;27:1085-1092.
- **135.** Asseman P, Berzin B, Desry D, Vilarem D, Durand P, Delmotte C, Sarkis EH, Lekieffre J, Thery C. Persistent sinus nodal electrograms during abnormally prolonged postpacing atrial pauses in sick sinus syndrome in humans: sinoatrial block vs overdrive suppression. Circulation 1983;68:33-41.
- 136. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Cosedis Nielsen J, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, Natasja de Groot NMS, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T, Document Reviewers. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace 2018;20:e1-e160.
- **137.** Chen YW, Bai R, Lin T, Salim M, Sang CH, Long DY, Yu RH, Tang RB, Guo XY, Yan XL, Nie JG, Du X, Dong JZ, Ma CS. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:403-411.
- **138.** Inada K, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. The role of successful catheter ablation in

- patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up. Europace 2014;16:208-213.
- **139.** Jackson LR, 2nd, Rathakrishnan B, Campbell K, Thomas KL, Piccini JP, Bahnson T, Stiber JA, Daubert JP. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: a reversible phenomenon? Pacing Clin Electrophysiol 2017;40:442-450.
- **140.** Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med 2000;342:1385-1391.
- **141.** Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, Lee KL, Skene AM, Schron EB, Skehan JD, Goldman L, Roberts RS, Camm AJ, Yusuf S, Connolly SJ. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. Circulation 2006;114:11-17.
- **142.** Ross RA, Kenny RA. Pacemaker syndrome in older people. Age Ageing 2000;29:13-15.
- **143.** Mitsuoka T, Kenny RA, Yeung TA, Chan SL, Perrins JE, Sutton R. Benefits of dual chamber pacing in sick sinus syndrome. Br Heart J 1988;60:338-347.
- **144.** Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, Sheldon T, Lamas GA, Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. N Engl J Med 2007;357:1000-1008.
- **145.** Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. Lancet 1997;350:1210-1216
- **146.** Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. Lancet 1994;344:1523-1528.
- **147.** Kristensen L, Nielsen JC, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK, Andersen HR. Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomised trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome. Heart 2004;90:661-666.
- **148.** Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A, Dual Chamber VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA 2002:288:3115-3123.
- **149.** Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. JAMA 2009;301:2571-2577
- **150.** Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Riahi S, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Asklund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR, DAN-PACE Investigators. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. Europace 2012;14:682-689.
- **151.** Auricchio A, Ellenbogen KA. Reducing ventricular pacing frequency in patients with atrioventricular block: is it time to change the current pacing paradigm? Circ Arrhythm Electrophysiol 2016;9:e004404.
- **152.** Shurrab M, Healey JS, Haj-Yahia S, Kaoutskaia A, Boriani G, Carrizo A, Botto G, Newman D, Padeletti L, Connolly SJ, Crystal E. Reduction in unnecessary ventricular pacing fails to affect hard clinical outcomes in patients breserved left ventricular function: a meta-analysis. Europace 2017;19:282-288.
- **153.** Jankelson L, Bordachar P, Strik M, Ploux S, Chinitz L. Reducing right ventricular pacing burden: algorithms, benefits, and risks. Europace 2019;21:539-547
- **154.** Pascale P, Pruvot E, Graf D. Pacemaker syndrome during managed ventricular pacing mode: what is the mechanism? J Cardiovasc Electrophysiol 2009:20:574-576.
- **155.** Mansour F, Khairy P. Electrical storm due to managed ventricular pacing. Heart Rhythm 2012;9:842-843.
- **156.** Sekita G, Hayashi H, Nakazato Y, Daida H. Ventricular fibrillation induced by short-long-short sequence during managed ventricular pacing. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:1181.
- **157.** Vavasis C, Slotwiner DJ, Goldner BG, Cheung JW. Frequent recurrent polymorphic ventricular tachycardia during sleep due to managed ventricular pacing. Pacing Clin Electrophysiol 2010;33:641-644.
- **158.** van Mechelen R, Schoonderwoerd R. Risk of managed ventricular pacing in a patient with heart block. Heart Rhythm 2006;3:1384-1385.
- **159.** Stockburger M, Boveda S, Moreno J, Da Costa A, Hatala R, Brachmann J, Butter C, Garcia Seara J, Rolando M, Defaye P. Long-term clinical effects of ventricular pacing reduction with a changeover mode to minimize ventricular pacing in a general pacemaker population. Eur Heart J 2015;36:151-157.
- **160.** Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH, ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med 2012;366:120-129.
- **161.** Munawar DA, Mahajan R, Agbaedeng TA, Thiyagarajah A, Twomey DJ, Khokhar K, O'Shea C, Young GD, Roberts-Thomson KC, Munawar M, Lau DH, Sanders P. Implication of ventricular pacing burden and atrial pacing therapies on the progression of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Rhythm 2019;16:1204-1214.

- **162.** Padeletti L, Purerfellner H, Mont L, Tukkie R, Manolis AS, Ricci R, Inama G, Serra P, Scheffer MG, Martins V, Warman EN, Vimercati M, Grammatico A, Boriani G, MINERVA Investigators. New-generation atrial antitachycardia pacing (Reactive ATP) is associated with reduced risk of persistent or permanent atrial fibrillation in patients with bradycardia: results from the MINERVA randomized multicenter international trial. Heart Rhythm 2015;12:1717-1725.
- **163.** Pujol-Lopez M, San Antonio R, Tolosana JM, Mont L. Programming pacemakers to reduce and terminate atrial fibrillation. Curr Cardiol Rep 2019;21:127. **164.** Boriani G, Tukkie R, Manolis AS, Mont L, Purerfellner H, Santini M, Inama G, Serra P, de Sousa J, Botto GL, Mangoni L, Grammatico A, Padeletti L, MINER-VA Investigators. Atrial antitachycardia pacing and managed ventricular pacing in bradycardia patients with paroxysmal or persistent atrial tachyarrhythmias: the MINERVA randomized multicentre international trial. Eur Heart J 2014;35:2352-
- **165.** Crossley GH, Padeletti L, Zweibel S, Hudnall JH, Zhang Y, Boriani G. Reactive atrial-based antitachycardia pacing therapy reduces atrial tachyarrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 2019;42:970-979.
- **166.** Stockburger M, Gomez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernandez-Lozano I, Cobo E, Wiegand U, Concha JF, Navarro X, Navarro-Lopez F, de Teresa E. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). Eur J Heart Fail 2011:13:633-641.
- **167.** Stockburger M, Defaye P, Boveda S, Stancak B, Lazarus A, Sipotz J, Nardi S, Rolando M, Moreno J. Safety and efficiency of ventricular pacing prevention with an AAI-DDD changeover mode in patients with sinus node disease or atrio-ventricular block: impact on battery longevity a sub-study of the ANSWER trial. Europace 2016;18:739-746.
- **168.** Thibault B, Simpson C, Gagne CE, Blier L, Senaratne M, McNicoll S, Stuglin C, Williams R, Pinter A, Khaykin Y, Nitzsche R. Impact of AV conduction disorders on SafeR mode performance. Pacing Clin Electrophysiol 2009;32 Suppl 1:S231-235.
- **169.** Thibault B, Ducharme A, Baranchuk A, Dubuc M, Dyrda K, Guerra PG, Macle L, Mondesert B, Rivard L, Roy D, Talajic M, Andrade J, Nitzsche R, Khairy P, CAN-SAVE R Study Investigators. Very low ventricular pacing rates can be achieved safely in a heterogeneous pacemaker population and provide clinical benefits: the CANadian Multi-Centre Randomised Study-Spontaneous Atrio-Ventricular Conduction pReservation (CAN-SAVE R) Trial. J Am Heart Assoc 2015;4:e001983
- **170.** Bellocci F, Spampinato A, Ricci R, Puglisi A, Capucci A, Dini P, Boriani G, Botto G, Curnis A, Moracchini PV, Nicotra G, Lisi F, Nigro P. Antiarrhythmic benefits of dual chamber stimulation with rate-response in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronotropic incompetence: a prospective, multicenter study. Europace 1999;1:220-225.
- **171.** Santini M, Ricci R, Puglisi A, Mangiameli S, Proclemer A, Menozzi C, De Fabrizio G, Leoni G, Lisi F, De Seta F. Long-term haemodynamic and antiarrhythmic benefits of DDIR versus DDI pacing mode in sick sinus syndrome and chronotropic incompetence. G Ital Cardiol 1997;27:892-900.
- **172.** Capucci A, Boriani G, Specchia S, Marinelli M, Santarelli A, Magnani B. Evaluation by cardiopulmonary exercise test of DDDR versus DDD pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15:1908-1913.
- 173. Lamas GA, Knight JD, Sweeney MO, Mianulli M, Jorapur V, Khalighi K, Cook JR, Silverman R, Rosenthal L, Clapp-Channing N, Lee KL, Mark DB. Impact of ratemodulated pacing on quality of life and exercise capacity–evidence from the Advanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT). Heart Rhythm 2007;4:1125-1132.
- **174.** Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, Jais P, Hsu LF, Scavee C, Weerasoriya R, Raybaud F, Macle L, Shah DC, Garrigue S, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses. Circulation 2003:108:1172-1175.
- **175.** Mymin D, Mathewson FA, Tate RB, Manfreda J. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. N Engl J Med 1986;315:1183-1187.
- **176.** Barold SS, Ilercil A, Leonelli F, Herweg B. First-degree atrioventricular block. Clinical manifestations, indications for pacing, pacemaker management & consequences during cardiac resynchronization. J Interv Card Electrophysiol 2006:17:139-152.
- 177. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, New KH, Whistance AW. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? Heart 2004;90:169-174.
- **178.** Coumbe AG, Naksuk N, Newell MC, Somasundaram PE, Benditt DG, Adabag S. Long-term follow-up of older patients with Mobitz type I second degree atrioventricular block. Heart 2013;99:334-338.
- **179.** Strasberg B, Amat YLF, Dhingra RC, Palileo E, Swiryn S, Bauernfeind R, Wyndham C, Rosen KM. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. Circulation 1981;63:1043-1049.
- **180.** Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. Circulation 1974;49:638-646.
- **181.** Toff WD, Camm AJ, Skehan JD, United Kingdom Pacing Cardiovascular Events Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. N Engl J Med 2005;353:145-155.
- **182.** Castelnuovo E, Stein K, Pitt M, Garside R, Payne E. The effectiveness and costeffectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome:

- systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2005;9:iii, xi-xiii. 1-246.
- **183.** Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation 2003;107:2932-2937.
- **184.** Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2004;44:1883-1888.
- **185.** Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2006;47:282-288.
- **186.** Tayal B, Fruelund P, Sogaard P, Riahi S, Polcwiartek C, Atwater BD, Gislason G, Risum N, Torp-Pedersen C, Kober L, Kragholm KH. Incidence of heart failure after pacemaker implantation: a nationwide Danish Registry-based follow-up study. Eur Heart J 2019;40:3641-3648.
- **187.** Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, Frankel DS. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm 2014;11:1619-1625.
- **188.** Kiehl EL, Makki T, Kumar R, Gumber D, Kwon DH, Rickard JW, Kanj M, Wazni OM, Saliba WI, Varma N, Wilkoff BL, Cantillon DJ. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. Heart Rhythm 2016;13:2272-2278.
- **189.** Khurshid S, Obeng-Gyimah E, Supple GE, Schaller R, Lin D, Owens AT, Epstein AE, Dixit S, Marchlinski FE, Frankel DS. Reversal of pacing-induced cardiomyopathy following cardiac resynchronization therapy. JACC Clin Electrophysiol 2018;4:168-177.
- **190.** Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, Shinn T, Sutton MS, Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med 2013;368:1585-1593.
- **191.** Pitcher D, Papouchado M, James MA, Rees JR. Twenty four hour ambulatory electrocardiography in patients with chronic atrial fibrillation. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;292:594.
- **192.** Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012;5:68-76.
- **193.** Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2001;344:1043-1051.
- **194.** Garcia B, Clementy N, Benhenda N, Pierre B, Babuty D, Olshansky B, Fauchier L. Mortality after atrioventricular nodal radiofrequency catheter ablation with permanent ventricular pacing in atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2016;9:e003993.
- **195.** Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, Quartieri F, Calò L, Ungar A, Mont L. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. Eur Heart J 2018;39:3999-4008.
- **196.** Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:1160-
- **197.** Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Ellenbogen KA. Benefits of permanent His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction. J Am Heart Assoc 2017;6:e005309.
- **198.** Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. Europace 2017;19:iv10-iv16.
- **199.** Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. Circulation 2000;101:869-877.
- **200.** Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Plebani L, Marino P. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2006;47:1938-1945.
- **201.** Lau CP, Rushby J, Leigh-Jones M, Tam CY, Poloniecki J, Ingram A, Sutton R, Camm AJ. Symptomatology and quality of life in patients with rate-responsive pacemakers: a double-blind, randomized, crossover study. Clin Cardiol 1989:12:505-512.
- **202.** Leung SK, Lau CP. Developments in sensor-driven pacing. Cardiol Clin 2000;18:113-155, ix.
- **203.** Oto MA, Muderrisoglu H, Ozin MB, Korkmaz ME, Karamehmetoglu A, Oram A, Oram E, Ugurlu S. Quality of life in patients with rate responsive pacemakers: a randomized, cross-over study. Pacing Clin Electrophysiol 1991;14:800-806.
- **204.** Proietti R, Manzoni G, Di Biase L, Castelnuovo G, Lombardi L, Fundaro C, Vegliante N, Pietrabissa G, Santangeli P, Canby RA, Sagone A, Viecca M, Natale A. Closed loop stimulation is effective in improving heart rate and blood pressure response to mental stress: report of a single-chamber pacemaker study in patients with chronotropic incompetent atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35:990-998.

- **205.** Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? Pacing Clin Electrophysiol 1996;19:747-751.
- **206.** Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. Lancet 1992;340:1308-1312.
- **207.** Carroz P, Delay D, Girod G. Pseudo-pacemaker syndrome in a young woman with first-degree atrio-ventricular block. Europace 2010;12:594-596.
- **208.** Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, Astrom H, Rosenqvist M. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. J Am Coll Cardiol 1995;26:1508-1515.
- **209.** Morady F, Higgins J, Peters RW, Schwartz AB, Shen EN, Bhandari A, Scheinman MM, Sauve MJ. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. Am J Cardiol 1984;54:587-591.
- **210.** Tabrizi F, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Englund A. Long-term prognosis in patients with bifascicular block the predictive value of noninvasive and invasive assessment. J Intern Med 2006;260:31-38.
- **211.** Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, Prater SP, Mason JW. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. Am Heart J 1999;137:878-886.
- **212.** Roca-Luque I, Francisco-Pasqual J, Oristrell G, Rodriguez-Garcia J, Santos-Ortega A, Martin-Sanchez G, Rivas-Gandara N, Perez-Rodon J, Ferreira-Gonzalez I, Garcia-Dorado D, Moya-Mitjans A. Flecainide versus procainamide in electrophysiological study in patients with syncope and wide QRS duration. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:212-219.
- **213.** Santini M, Castro A, Giada F, Ricci R, Inama G, Gaggioli G, Calo L, Orazi S, Viscusi M, Chiodi L, Bartoletti A, Foglia-Manzillo G, Ammirati F, Loricchio ML, Pedrinazzi C, Turreni F, Gasparini G, Accardi F, Raciti G, Raviele A. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:101-107.
- **214.** Camm AJ, Luscher TF, Maurer G, Serruys PW (eds). ESC CardioMed. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2018.
- **215.** Peters RW, Scheinman MM, Modin C, O'Young J, Somelofski CA, Mies C. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. Am J Med 1979;66:978-985.
- **216.** Armaganijan LV, Toff WD, Nielsen JC, Andersen HR, Connolly SJ, Ellenbogen KA, Healey JS. Are elderly patients at increased risk of complications following pacemaker implantation? A meta-analysis of randomized trials. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35:131-134.
- **217.** Gadler F, Valzania C, Linde C. Current use of implantable electrical devices in Sweden: data from the Swedish pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator registry. Europace 2015;17:69-77.
- **218.** Shurrab M, Elitzur Y, Healey JS, Gula L, Kaoutskaia A, Israel C, Lau C, Crystal E. VDD vs DDD pacemakers: a meta-analysis. Can J Cardiol 2014;30:1385-
- **219.** Brignole M, Ammirati F, Arabia F, Quartieri F, Tomaino M, Ungar A, Lunati M, Russo V, Del Rosso A, Gaggioli G, Syncope Unit Project Two Investigators. Assessment of a standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncopes. Eur Heart J 2015;36:1529-1535.
- **220.** Brignole M, Arabia F, Ammirati F, Tomaino M, Quartieri F, Rafanelli M, Del Rosso A, Rita Vecchi M, Russo V, Gaggioli G, Syncope Unit Project investigators. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. Europace 2016;18:1427-1433.
- **221.** Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. Eur Heart J 2014;35:2211-2212.
- **222.** Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. Europace 2007;9:932-936.
- **223.** Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. Am J Cardiol 1992;69:1039-1043.
- **224.** Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dualchamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioin-hibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Circulation 2000:102:294-299.
- **225.** Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, Syncope D, Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. Circulation 2001;104:52-57.
- **226.** Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Ruiz-Granell R, Lacunza-Ruiz J, Garcia-Civera R, Gutierrez-Carretero E, Romero-Garrido R. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN study. J Am Coll Cardiol 2017;70:1720-1728.
- **227.** Russo V, Rago A, Papa AA, Golino P, Calabro R, Russo MG, Nigro G. The effect of dual-chamber closed-loop stimulation on syncope recurrence in healthy patients with tilt-induced vasovagal cardioinhibitory syncope: a prospective, randomised, single-blind, crossover study. Heart 2013;99:1609-1613.
- **228.** Brignole M, Russo V, Arabia F, Oliveira M, Pedrote A, Aerts A, Rapacciuolo A, Boveda S, Deharo JC, Maglia G, Nigro G, Giacopelli D, Gargaro A, Tomaino M, BioSync CSL trial Investigators. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole. Eur Heart J 2020;42:508-516.

- **229.** Russo V, Rago A, De Rosa M, Papa AA, Simova I, Petrov I, Bonev N, Gargaro A, Golino P, Nigro G. Does cardiac pacing reduce syncopal recurrences in cardioinhibitory vasovagal syncope patients selected with head-up tilt test? Analysis of a 5-year follow-up database. Int J Cardiol 2018;270:149-153.
- **230.** Flammang D, Church TR, De Roy L, Blanc JJ, Leroy J, Mairesse GH, Otmani A, Graux PJ, Frank R, Purnode P, ATP Multicenter Study. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. Circulation 2012;125:31-36.
- **231.** Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M, VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. JAMA 2003;289:2224-2229.
- **232.** Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M, Vasovagal Syncope Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). Eur Heart J 2004;25:1741-1748.
- 233. Palmisano P, Dell'Era G, Russo V, Zaccaria M, Mangia R, Bortnik M, De Vecchi F, Giubertoni A, Patti F, Magnani A, Nigro G, Rago A, Occhetta E, Accogli M. Effects of closed-loop stimulation vs. DDD pacing on haemodynamic variations and occurrence of syncope induced by head-up tilt test in older patients with refractory cardioinhibitory vasovagal syncope: the Tilt test-Induced REsponse in Closed-loop Stimulation multicentre, prospective, single blind, randomized study. Europace 2018;20:859-866.
- **234.** Proclemer A, Facchin D, Feruglio GA. [Syncope of unknown origin after electrophysiologic study: is the treatment with pacemaker useful?]. G Ital Cardiol 1990;20:195-201.
- **235.** Raviele A, Proclemer A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Piccolo E, Feruglio GA. Long-term follow-up of patients with unexplained syncope and negative electrophysiologic study. Eur Heart J 1989;10:127-132.
- **236.** Parry SW, Steen N, Bexton RS, Tynan M, Kenny RA. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. Heart 2009;95:405-409.
- **237.** Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93:1137-1146.
- **238.** Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. Am J Med 2009;122:1023-1028. **239.** Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002;347:305-313.
- **240.** Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2018;379:633-644.
- **241.** Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet 2018;391:572-580.
- 242. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;doi:10.1093/eurheart/jehab368.
- **243.** Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlstrom U, Merkely B, Drozdz J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail 2016;18:613-625.
- **244.** Olshansky B, Day JD, Sullivan RM, Yong P, Galle E, Steinberg JS. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring atrioventricular synchrony: an analysis from the COMPANION Trial. Heart Rhythm 2012;9:34-39.
- **245.** Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, Freemantle N, Cleland JG, Tavazzi L, Daubert C, CARE-HF investigators. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. Eur J Heart Fail 2009;11:699-705
- **246.** Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, Curtis JP, Daubert JP, Al-Khatib SM. Association Between a Prolonged PR interval and outcomes of cardiac resynchronization therapy: a report from the National Cardiovascular Data Registry. Circulation 2016;134:1617-1628.
- **247.** Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. J Am Coll Cardiol 2002;39:194-201. **248.** Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization: current state of the art. Circulation 2004:109:296-299.
- **249.** Patel N, Viles-Gonzalez J, Agnihotri K, Arora S, Patel NJ, Aneja E, Shah M, Badheka AO, Pothineni NV. Frequency of in-hospital adverse outcomes and cost utilization associated with cardiac resynchronization therapy defibrillator implantation in the United States. J Cardiovasc Electrophysiol 2018;29:1425-1435.

- **250.** Khan NK, Goode KM, Cleland JG, Rigby AS, Freemantle N, Eastaugh J, Clark AL, de Silva R, Calvert MJ, Swedberg K, Komajda M, Mareev V, Follath F. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. Eur J Heart Fail 2007;9:491-501.
- **251.** Cleland JG, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. Heart 2011;97:876-886.
- **252.** Lund LH, Braunschweig F, Benson L, Stahlberg M, Dahlstrom U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:1270-1279.
- **253.** Dickstein K, Normand C, Auricchio A, Bogale N, Cleland JG, Gitt AK, Stellbrink C, Anker SD, Filippatos G, Gasparini M, Hindricks G, Blomstrom Lundqvist C, Ponikowski P, Ruschitzka F, Botto GL, Bulava A, Duray G, Israel C, Leclercq C, Margitfalvi P, Cano O, Plummer C, Sarigul NU, Sterlinski M, Linde C. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronization therapy in 11 088 patients who is doing what to whom and how? Eur J Heart Fail 2018;20:1039-1051.
- **254.** Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnefeld O, Kirkels H. 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.
- **255.** Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Bocker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2003;42:2109-2116.
- **256.** Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001;344:873-880.
- **257.** Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. J Am Coll Cardiol 2002;40:111-118.
- **258.** Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002;346:1845-1853.
- **259.** Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR. 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.
- **260.** Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004;350:2140-2150.
- **261.** Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. Eur Heart J 2006;27:1928-1932.
- **262.** 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.
- **263.** Daubert C, 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.
- **264.** Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiacresynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med 2013;369:1395-1405.
- **265.** Goldenberg I, Kutyifa V, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy. N Engl J Med 2014;371:477-478.
- **266.** Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfesee L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J 2013;34:3547-3556.
- **267.** Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2002;23:1780-1787.
- **268.** Funck RC, Mueller HH, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, Wittenberg M, Wuensch D, Blanc JJ. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). Europace 2014;16:354-362.
- 269. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS

- duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: metaanalysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2011;171:1454-1462.
- **270.** Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J 2012;163:260-267.e263.
- **271.** Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, Ahmed FZ, Mamas MA. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomized controlled trials. Heart 2015:101:1456-1462.
- **272.** Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannom D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MA-DIT-CRT). Circulation 2011;123:1061-1072.
- **273.** Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, Thibault B, Wells G, Tang A. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circ Heart Fail 2013;6:1190-1198.
- **274.** Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, Stukenborg GJ. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. Circulation 2010;122:2022-2030.
- **275.** Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network metaanalysis of mortality effects of implantable cardiac devices. Heart 2015;101:1800-1806.
- **276.** Gold MR, Thebault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, St John Sutton M, Daubert JC. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. Circulation 2012;126:822-829.
- **277.** Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, Regoli F, Raffa S, Arora V, Salerno-Uriarte JA, Klein HU, Auricchio A. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:112-119; discussion 120-121.
- **278.** Nery PB, Ha AC, Keren Á, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. Heart Rhythm 2011;8:1083-1087.
- **279.** Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP, Holmqvist F, Olshansky B, Schuger C, Klein H, Goldenberg I, Brenyo A, McNitt S, Merkely B, Zareba W, Moss AJ. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:645-651.
- **280.** Kewcharoen J, Kanitsoraphan C. Prolonged PR interval and outcome in cardiac resynchronization therapy. Arq Bras Cardiol 2019;113:109-110.
- **281.** Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. Eur Heart J 2015;36:1983-1989.
- **282.** Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I, Greenberg H, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Solomon S, Steinberg JS. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MA-DIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. J Am Coll Cardiol 2011;57:813-820.
- **283.** Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pina IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. JAMA Intern Med 2014;174:1340-1348.
- **284.** Zweerink A, Friedman DJ, Klem I, van de Ven PM, Vink C, Biesbroek PS, Hansen SM, Emerek K, Kim RJ, van Rossum AC, Atwater BD, Nijveldt R, Allaart CP. Size Matters: Normalization of QRS duration to left ventricular dimension improves prediction of long-term cardiac resynchronization therapy outcome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018;11:e006767.
- **285.** Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2011;107:927-934. **286.** Lee AWC, O'Regan DP, Gould J, Sidhu B, Sieniewicz B, Plank G, Warriner DR, Lamata P, Rinaldi CA, Niederer SA. Sex-dependent QRS guidelines for cardiac resynchronization therapy using computer model predictions. Biophysical Journal 2019;117:2375-2381.
- **287.** Caputo ML, van Stipdonk A, Illner A, D'Ambrosio G, Regoli F, Conte G, Moccetti T, Klersy C, Prinzen FW, Vernooy K, Auricchio A. The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy. Int J Cardiol 2018;269:165-169.
- **288.** van Stipdonk AMW, Vanbelle S, Ter Horst IAH, Luermans JG, Meine M, Maass AH, Auricchio A, Prinzen FW, Vernooy K. Large variability in clinical judgement and definitions of left bundle branch block to identify candidates for cardiac resynchronisation therapy. Int J Cardiol 2019;286:61-65.
- **289.** Tomlinson DR, Bashir Y, Betts TR, Rajappan K. Accuracy of manual QRS duration assessment: its importance in patient selection for cardiac re-

- synchronization and implantable cardioverter defibrillator therapy. Europace 2009;11:638-642.
- **290.** Vancura V, Wichterle D, Ulc I, Smid J, Brabec M, Zarybnicka M, Rokyta R. The variability of automated QRS duration measurement. Europace 2017;19:636-643.
- **291.** Sze E, Samad Z, Dunning A, Campbell KB, Loring Z, Atwater BD, Chiswell K, Kisslo JA, Velazquez EJ, Daubert JP. Impaired recovery of left ventricular function in patients with cardiomyopathy and left bundle branch block. J Am Coll Cardiol 2018;71:306-317.
- **292.** Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-885.
- **293.** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.
- **294.** Nijst P, Martens P, Dauw J, Tang WHW, Bertrand PB, Penders J, Bruckers L, Voros G, Willems R, Vandervoort PM, Dupont M, Mullens W. Withdrawal of neurohumoral blockade after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2020;75:1426-1438.
- 295. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, Dickstein K, Linde C, Vernooy K, Leyva F, Bauersachs J, Israel CW, Lund LH, Donal E, Boriani G, Jaarsma T, Berruezo A, Traykov V, Yousef Z, Kalarus Z, Cosedis Nielsen J, Steffel J, Vardas P, Coats A, Seferovic P, Edvardsen T, Heidbuchel H, Ruschitzka F, Leclercq C. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:2349-2369.
- **296.** Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2020;42:373-498.
- **297.** Ousdigian KT, Borek PP, Koehler JL, Heywood JT, Ziegler PD, Wilkoff BL. The epidemic of inadequate biventricular pacing in patients with persistent or permanent atrial fibrillation and its association with mortality. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:370-376.
- **298.** Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? J Am Coll Cardiol 2009;53:355-360.
- **299.** Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR 3rd, Heidenreich PA, Seth M, Jones PW, Saxon LA. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. Heart Rhythm 2011;8:1469-1475.
- **300.** Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, Krahn AD, Simpson CS, Thibault B, Basta M, Philippon F, Dorian P, Nair GM, Sivakumaran S, Yetisir E, Wells GA, Tang AS. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circ Heart Fail 2012;5:566-570.
- **301.** Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. J Am Coll Cardiol 2012:59:719-726.
- **302.** Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, Boriani G, Lamp B, Proclemer A, Curnis A, Klersy C, Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). JACC Heart Fail 2013;1:500-507.
- **303.** Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet 2014;384:2235-2243.
- **304.** Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP, Kotecha D. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. BMC Med 2020;18:103.
- **305.** Docherty KF, Shen L, Castagno D, Petrie MC, Abraham WT, Bohm M, Desai AS, Dickstein K, Kober LV, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Vazir A, Zile MR, Jhund PS, McMurray JJV. Relationship between heart rate and outcomes in patients in sinus rhythm or atrial fibrillation with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2020;22:528-538.
- **306.** Yin J, Hu H, Wang Y, Xue M, Li X, Cheng W, Li X, Yan S. Effects of atrioventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol 2014;37:707-715.
- **307.** Tolosana JM, Arnau AM, Madrid AH, Macias A, Lozano IF, Osca J, Quesada A, Toquero J, Frances RM, Bolao IG, Berruezo A, Sitges M, Alcala MG, Brugada J, Mont L. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Is it mandatory to ablate the atrioventricular junction to obtain a good response? Eur J Heart Fail 2012;14:635-641.

- **308.** Tolosana JM, Trucco E, Khatib M, Doltra A, Borras R, Castel M, Berruezo A, Arbelo E, Sitges M, Matas M, Guasch E, Brugada J, Mont L. Complete atrioventricular block does not reduce long-term mortality in patients with permanent atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail 2013;15:1412-1418.
- **309.** Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, Arshad A, Pierce W, Aziz EF, Mandava A, Mittal S, Steinberg JS. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2009;53:1050-1055.
- **310.** Hernandez-Madrid A, Facchin D, Klepfer RN, Ghosh S, Matia R, Moreno J, Locatelli A. Device pacing diagnostics overestimate effective cardiac resynchronization therapy pacing results of the hOLter for Efficacy analysis of CRT (OLE CRT) study. Heart Rhythm 2017;14:541-547.
- **311.** Plummer CJ, Frank CM, Bari Z, Al Hebaishi YS, Klepfer RN, Stadler RW, Ghosh S, Liu S, Mittal S. A novel algorithm increases the delivery of effective cardiac resynchronization therapy during atrial fibrillation: the CRTee randomized crossover trial. Heart Rhythm 2018;15:369-375.
- **312.** Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. J Am Coll Cardiol 2006;48:1642-1648
- **313.** Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J 2011;32:2420-2429.
- **314.** Brignole M, Botto GL, Mont L, Oddone D, Iacopino S, De Marchi G, Campoli M, Sebastiani V, Vincenti A, Garcia Medina D, Osca Asensi J, Mocini A, Grovale N, De Santo T, Menozzi C. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace' therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Heart 2012;98:297-302.
- **315.** Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace 2012;14:1490-1497.
- **316.** Sharma PS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Permanent His bundle pacing: shaping the future of physiological ventricular pacing. Nat Rev Cardiol 2020;17:22-36.
- **317.** Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Ellenbogen KA. A Novel pacing strategy with low and stable output: pacing the left bundle branch immediately beyond the conduction block. Can J Cardiol 2017;33:1736.e1-1736.e73.
- **318.** Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, Wilson D, Singh R, Naperkowski A, Koneru JN, Ellenbogen KA, Vijayaraman P. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a multicenter experience. Heart Rhythm 2018;15:413-420.
- **319.** Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-optimized cardiac resynchronization therapy to maximize electrical resynchronization: a feasibility study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e006934.
- **320.** Boczar K, Sławuta A, Zabek A, DeR bski M, Vijayaraman P, Gajek J, Lelakowski J, Małecka B. Cardiac resynchronization therapy with His bundle pacing. Pacing Clin Electrophysiol. 2019;42:374-380.
- **321.** Coluccia G, Vitale E, Corallo S, Aste M, Odaglia F, Donateo P, Oddone D, Brignole M. Additional benefits of nonconventional modalities of cardiac resynchronization therapy using His bundle pacing. J Cardiovasc Electrophysiol 2020;31:647-657.
- **322.** Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-2962.
- **323.** Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, Fang F, Lam KH, Chan HC, Fung JW. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. N Engl J Med 2009;361:2123-2134.
- **324.** Tanaka H, Hara H, Adelstein EC, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J 3rd. Comparative mechanical activation mapping of RV pacing to LBBB by 2D and 3D speckle tracking and association with response to resynchronization therapy. JACC Cardiovasc Imaging 2010;3:461-471.
- **325.** Marai I, Gurevitz O, Carasso S, Nof E, Bar-Lev D, Luria D, Arbel Y, Freimark D, Feinberg MS, Eldar M, Glikson M. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 2006;29:880-884.
- **326.** Witte KK, Pipes RR, Nanthakumar K, Parker JD. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients improvements in ventricular dyssynchrony. J Card Fail 2006;12:199-204.
- **327.** Duray GZ, Israel CW, Pajitnev D, Hohnloser SH. Upgrading to biventricular pacing/defibrillation systems in right ventricular paced congestive heart failure patients: prospective assessment of procedural parameters and response rate. Europace 2008;10:48-52.
- **328.** Nagele H, Dodeck J, Behrens S, Azizi M, Hashagen S, Eisermann C, Castel MA. Hemodynamics and prognosis after primary cardiac resynchronization system implantation compared to 'upgrade' procedures. Pacing Clin Electrophysiol 2008;31:1265-1271.
- **329.** Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, Smith RE, Sanderson JE, Leyva F. Longterm effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. Europace 2009;11:495-501. **330.** Wokhlu A, Rea RF, Asirvatham SJ, Webster T, Brooke K, Hodge DO, Wiste HJ, Dong Y, Hayes DL, Cha YM. Upgrade and de novo cardiac resynchronization

- therapy: impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival. Heart Rhythm 2009:6:1439-1447.
- **331.** Frohlich G, Steffel J, Hurlimann D, Enseleit F, Luscher TF, Ruschitzka F, Abraham WT, Holzmeister J. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. Eur Heart J 2010;31:1477-1485.
- **332.** Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, Francesconi A, De Asmundis C, Sarkozy A, Cazzin R, Brugada P. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. Pacing Clin Electrophysiol 2010;33:841-849.
- **333.** Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, Gitt A, Limbourg T, Linde C, Dickstein K. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. Eur J Heart Fail 2011;13:974-983.
- **334.** Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. Eur J Heart Fail 2014;16:1199-1205.
- **335.** Tayal B, Gorcsan J 3rd, Delgado-Montero A, Goda A, Ryo K, Saba S, Risum N, Sogaard P. Comparative long-term outcomes after cardiac resynchronization therapy in right ventricular paced patients versus native wide left bundle branch block patients. Heart Rhythm 2016;13:511-518.
- **336.** Ter Horst IA, Kuijpers Y, van 't Sant J, Tuinenburg AE, Cramer MJ, Meine M. 'Are CRT upgrade procedures more complex and associated with more complications than de novo CRT implantations?' A single centre experience. Neth Heart J 2016;24:75-81.
- **337.** Lipar L, Srivathsan K, Scott LR. Short-term outcome of cardiac resynchronization therapy a comparison between newly implanted and chronically right ventricle-paced patients. Int J Cardiol 2016;219:195-199.
- **338.** Vamos M, Erath JW, Bari Z, Vagany D, Linzbach SP, Burmistrava T, Israel CW, Duray GZ, Hohnloser SH. Effects of upgrade versus de novo cardiac resynchronization therapy on clinical response and long-term survival: results from a multicenter study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2017;10:e004471.
- **339.** Cheung JW, Ip JE, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Feldman DN, Swaminathan RV, Lerman BB, Kim LK. Trends and outcomes of cardiac resynchronization therapy upgrade procedures: a comparative analysis using a United States National Database 2003–2013. Heart Rhythm 2017;14:1043-1050.
- **340.** Leon AR, Greenberg JM, Kanuru Ń, Baker CM, Mera FV, Smith AL, Langberg JJ, DeLurgio DB. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2002;39:1258-1263.
- **341.** Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, Langberg JJ, Delurgio DB, Leon AR. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25:1166-1171.
- **342.** Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y, Blanc JJ. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. Europace 2004;6:438-443.
- **343.** Eldadah ZA, Rosen B, Hay I, Edvardsen T, Jayam V, Dickfeld T, Meininger GR, Judge DP, Hare J, Lima JB, Calkins H, Berger RD. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. Heart Rhythm 2006;3:435-442.
- **344.** Shimano M, Tsuji Y, Yoshida Y, Inden Y, Tsuboi N, Itoh T, Suzuki H, Muramatsu T, Okada T, Harata S, Yamada T, Hirayama H, Nattel S, Murohara T. Acute and chronic effects of cardiac resynchronization in patients developing heart failure with long-term pacemaker therapy for acquired complete atrioventricular block. Europace 2007;9:869-874.
- **345.** Laurenzi F, Achilli A, Avella A, Peraldo C, Orazi S, Perego GB, Cesario A, Valsecchi S, De Santo T, Puglisi A, Tondo C. Biventricular upgrading in patients with conventional pacing system and congestive heart failure: results and response predictors. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30:1096-1104.
- **346.** Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, Henein M. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. Am J Cardiol 2009;103:1280-1284.
- **347.** Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. Europace 2006;8:51-55.
- **348.** Delnoy PP, Ottervanger JP, Vos DH, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, Steendijk P, van Hemel NM. Upgrading to biventricular pacing guided by pressure-volume loop analysis during implantation. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:677-683.
- **349.** van Geldorp IE, Vernooy K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, Dijkman B. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. Europace 2010;12:223-229.
- **350.** Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, Fossati F, Anselme F, Davy JM, Sadoul N, Klug D, Mollo L, Daubert JC. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: the RD-CHF Study. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30 Suppl 1:S23-S30.
- **351.** Kosztin A, Vamos M, Aradi D, Schwertner WR, Kovacs A, Nagy KV, Zima E, Geller L, Duray GZ, Kutyifa V, Merkely B. De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev 2018:23:15-26.
- 352. Linde CM, Normand C, Bogale N, Auricchio A, Sterlinski M, Marinskis

- G, Sticherling C, Bulava A, Perez OC, Maass AH, Witte KK, Rekvava R, Abdelali S, Dickstein K. Upgrades from a previous device compared to de novo cardiac resynchronization therapy in the European Society of Cardiology CRT Survey II. Eur J Heart Fail 2018;20:1457-1468.
- **353.** Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidbuchel H, Camm J. A decade of information on the use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 report from the European Heart Rhythm Association. Europace 2017;19:ii1-ii90.
- **354.** Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jorgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. Eur Heart J 2014;35:1186-1194.
- **355.** Boriani G, Diemberger I. Cardiac resynchronization therapy in the real world: need to upgrade outcome research. Eur J Heart Fail 2018;20:1469-1471. **356.** Merkely B, Kosztin A, Roka A, Geller L, Zima E, Kovacs A, Boros AM, Klein H, Wranicz JK, Hindricks G, Clemens M, Duray GZ, Moss AJ, Goldenberg I, Kutyia V. Rationale and design of the BUDAPEST-CRT Upgrade Study: a prospective, randomized, multicentre clinical trial. Europace 2017;19:1549-1555.
- **357.** Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). J Am Coll Cardiol 2006;47:1927-1937.
- **358.** Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'Avila A, Heist EK. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. J Card Fail 2010;16:293-300.
- **359.** Yu CM, Fang F, Luo XX, Zhang Q, Azlan H, Razali O. Long-term follow-up results of the pacing to avoid cardiac enlargement (PACE) trial. Eur J Heart Fail 2014;16:1016-1025.
- **360.** Albertsen AE, Mortensen PT, Jensen HK, Poulsen SH, Egeblad H, Nielsen JC. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. Eur J Echocardiogr 2011:12:767-772.
- **361.** Chung ES, St John Sutton MG, Mealing S, Sidhu MK, Padhiar A, Tsintzos SI, Lu X, Verhees KJP, Lautenbach AA, Curtis AB. Economic value and costeffectiveness of biventricular versus right ventricular pacing: results from the BLOCK-HF study. J Med Econ 2019;22:1088-1095.
- **362.** Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, Bess RL, Cohen G, Bailey W, Plumb V, Flathmann H, de Metz K. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. Am Heart J 2010;159:264-270.
- **363.** Carson P, Anand I, O'Connor C, Jaski B, Steinberg J, Lwin A, Lindenfeld J, Ghali J, Barnet JH, Feldman AM, Bristow MR. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. J Am Coll Cardiol 2005;46:2329-2334.
- **364.** Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, Solomon SD, Al-Ahmad A, McNitt S, Foster E, Huang DT, Klein HU, Zareba W, Eldar M, Goldenberg I. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). J Am Coll Cardiol 2011;57:2416-2423.
- **365.** Gold MR, Linde C, Abraham WT, Gardiwal A, Daubert JC. The impact of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in mild heart failure. Heart Rhythm 2011;8:679-684.
- **366.** Sapp JL, Parkash R, Wells GA, Yetisir E, Gardner MJ, Healey JS, Thibault B, Sterns LD, Birnie D, Nery PB, Sivakumaran S, Essebag V, Dorian P, Tang AS. Cardiac resynchronization therapy reduces ventricular arrhythmias in primary but not secondary prophylactic implantable cardioverter defibrillator patients: insight from the Resynchronization in Ambulatory Heart Failure trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2017;10:e004875.
- **367.** Kutyifa V, Moss AJ, Solomon SD, McNitt S, Aktas MK, Barsheshet A, Merkely B, Zareba W, Goldenberg I. Reduced risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias with cardiac resynchronization therapy: relationship to left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail 2015;17:971-978.
- **368.** Gold MR, Daubert JC, Abraham WT, Hassager C, Dinerman JL, Hudnall JH, Cerkvenik J, Linde C. Implantable defibrillators improve survival in patients with mildly symptomatic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the long-term follow-up of remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE). Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:1163-1168.
- **369.** Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. Ann Intern Med 2011;154:401-412.
- **370.** Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrilator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2007;335:925.
- **371.** Kutyifa V, Geller L, Bogyi P, Zima E, Aktas MK, Ozcan EE, Becker D, Nagy VK, Kosztin A, Szilagyi S, Merkely B. Effect of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator versus cardiac resynchronization therapy with pacemaker on mortality in heart failure patients: results of a highvolume, single-centre experience. Eur J Heart Fail 2014;16:1323-1330.
- **372.** Barra S, Boveda S, Providencia R, Sadoul N, Duehmke R, Reitan C, Borgquist R, Narayanan K, Hidden-Lucet F, Klug D, Defaye P, Gras D, Anselme F, Leclercq C, Hermida JS, Deharo JC, Looi KL, Chow AW, Virdee M, Fynn S, Le Heuzey JY, Marijon E, Agarwal S. Adding defibrillation therapy to cardiac resynchronization on the basis of the myocardial substrate. J Am Coll Cardiol 2017:69:1669-1678.
- **373.** Leyva F, Zegard A, Umar F, Taylor RJ, Acquaye E, Gubran C, Chalil S, Patel

- K, Panting J, Marshall H, Qiu T. Long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation: impact of the aetiology of cardiomyopathy. Europace 2018;20:1804-1812.
- **374.** Köber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016;375:1221-1230
- **375.** Leyva F, Zegard A, Okafor O, de Bono J, McNulty D, Ahmed A, Marshall H, Ray D, Qiu T. Survival after cardiac resynchronization therapy: results from 50 084 implantations. Europace 2019;21:754-762.
- **376.** Gras M, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Babuty D, Pierre B, Clementy N, Fauchier L. Mortality and cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in primary prevention. Europace 2020;22:1224-1233.
- **377.** Marijon E, Leclercq C, Narayanan K, Boveda S, Klug D, Lacaze-Gadonneix J, Defaye P, Jacob S, Piot O, Deharo JC, Perier MC, Mulak G, Hermida JS, Milliez P, Gras D, Cesari O, Hidden-Lucet F, Anselme F, Chevalier P, Maury P, Sadoul N, Bordachar P, Cazeau S, Chauvin M, Empana JP, Jouven X, Daubert JC, Le Heuzey JY. Causes-of-death analysis of patients with cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CeRtiTuDe cohort study. Eur Heart J 2015;36:2767-2776.
- **378.** Morani G, Gasparini M, Zanon F, Casali E, Spotti A, Reggiani A, Bertaglia E, Solimene F, Molon G, Accogli M, Tommasi C, Paoletti Perini A, Ciardiello C, Padeletti L. Cardiac resynchronization therapy-defibrillator improves long-term survival compared with cardiac resynchronization therapy-pacemaker in patients with a class IA indication for cardiac resynchronization therapy: data from the Contak Italian Registry. Europace 2013;15:1273-1279.
- **379.** Acosta J, Fernandez-Armenta J, Borras R, Anguera I, Bisbal F, Marti-Almor J, Tolosana JM, Penela D, Andreu D, Soto-Iglesias D, Evertz R, Matiello M, Alonso C, Villuendas R, de Caralt TM, Perea RJ, Ortiz JT, Bosch X, Serra L, Planes X, Greiser A, Ekinci O, Lasalvia L, Mont L, Berruezo A. Scar characterization to predict life-threatening arrhythmic events and sudden cardiac death in patients with cardiac resynchronization therapy: the GAUDI-CRT study. JACC Cardiovasc Imaging 2018:11:561-572.
- **380.** Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Gubran C, Taylor R, Foley PWX, Umar F, Patel K, Panting J, Marshall H, Qiu T. Outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation in patients with nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2017;70:1216-1227.
- **381.** Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. Eur J Heart Fail 2012;14:628-634.
- **382.** Barra S, Looi KL, Gajendragadkar PR, Khan FZ, Virdee M, Agarwal S. Applicability of a risk score for prediction of the long-term benefit of the implantable cardioverter defibrillator in patients receiving cardiac resynchronization therapy. Europace 2016;18:1187-1193.
- **383.** Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, Zareba W, McNitt S, Andrews ML, MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2008;51:288-296.
- **384.** Lumens J, Tayal B, Walmsley J, Delgado-Montero A, Huntjens PR, Schwartzman D, Althouse AD, Delhaas T, Prinzen FW, Gorcsan J 3rd. Differentiating electromechanical from non-electrical substrates of mechanical discoordination to identify responders to cardiac resynchronization therapy. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8:e003744.
- **385.** Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, Montaudon M, Strom M, Ramanathan C, Derval N, Zemmoura A, Denis A, De Guillebon M, Shah A, Hocini M, Jais P, Ritter P, Haissaguerre M, Wilkoff BL, Bordachar P. Noninvasive electrocardiographic mapping to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy: beyond QRS duration and left bundle branch block morphology. J Am Coll Cardiol 2013;61:2435-2443.
- **386.** Parsai C, Bijnens B, Sutherland GR, Baltabaeva A, Claus P, Marciniak M, Paul V, Scheffer M, Donal E, Derumeaux G, Anderson L. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. Eur Heart J 2009;30:940-949.
- **387.** Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, Miske G, Haberman SC, Saba SF, Gorcsan J 3rd. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2011;32:93-103.
- **388.** Taylor RJ, Umar F, Panting JR, Stegemann B, Leyva F. Left ventricular lead position, mechanical activation, and myocardial scar in relation to left ventricular reverse remodeling and clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy: a feature-tracking and contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. Heart Rhythm 2016;13:481-489.
- **389.** Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J 3rd. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. Circ Heart Fail 2013;6:427-434.
- **390.** Stephansen C, Sommer A, Kronborg MB, Jensen JM, Norgaard BL, Gerdes C, Kristensen J, Jensen HK, Fyenbo DB, Bouchelouche K, Nielsen JC. Electrically vs. imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. Europace 2019;21:1369-1377.
- **391.** Delgado-Montero A, Tayal B, Goda A, Ryo K, Marek JJ, Sugahara M, Qi Z, Althouse AD, Saba S, Schwartzman D, Gorcsan J 3rd. Additive prognostic

- value of echocardiographic global longitudinal and global circumferential strain to electrocardiographic criteria in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy. Circ Cardiovasc Imaging 2016;9:e004241.
- **392.** Gorcsan J 3rd, Anderson CP, Tayal B, Sugahara M, Walmsley J, Starling RC, Lumens J. Systolic stretch characterizes the electromechanical substrate responsive to cardiac resynchronization therapy. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:1741-1752.
- **393.** Khidir MJH, Abou R, Yilmaz D, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic value of global longitudinal strain in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm 2018;15:1533-1539.
- **394.** Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, Galli E, Haugaa KH, Charron P, Voigt JU, Cardim N, Masci PG, Galderisi M, Gaemperli O, Gimelli A, Pinto YM, Lancellotti P, Habib G, Elliott P, Edvardsen T, Cosyns B, Popescu BA, EACVI Scientific Documents Committee. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20:1075-1093.
- **395.** Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2006;113:969-976.
- **396.** Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TA, de Roos A, Schalij MJ, van der Wall EE, Bax JJ. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2007;99:657-660.
- **397.** van der Bijl P, Khidir M, Ajmone Marsan N, Delgado V, Leon MB, Stone GW, Bax JJ. Effect of functional mitral regurgitation on outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy for heart failure. Am J Cardiol 2019;123:75-83.
- **398.** Leong DP, Hoke U, Delgado V, Auger D, Witkowski T, Thijssen J, van Erven L, Bax JJ, Schalij MJ, Marsan NA. Right ventricular function and survival following cardiac resynchronisation therapy. Heart 2013;99:722-728.
- **399.** Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation 2008;117:2608-2616.
- **400.** Beela AS, Unlu S, Duchenne J, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M, Szulik M, Winter S, Penicka M, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Faber L, Stankovic I, Voigt JU. Assessment of mechanical dyssynchrony can improve the prognostic value of guideline-based patient selection for cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20:66-74.
- **401.** Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, Tops LF, Mollema SA, Marsan NA, Bleeker GB, Schalij MJ, Bax JJ. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2008;51:1944-1952.
- **402.** Risum N, Tayal B, Hansen TF, Bruun NE, Jensen MT, Lauridsen TK, Saba S, Kisslo J, Gorcsan J 3rd, Sogaard P. Identification of typical left bundle branch block contraction by strain echocardiography is additive to electrocardiography in prediction of long-term outcome after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2015;66:631-641.
- **403.** Leenders GE, Lumens J, Cramer MJ, De Boeck BW, Doevendans PA, Delhaas T, Prinzen FW. Septal deformation patterns delineate mechanical dyssynchrony and regional differences in contractility: analysis of patient data using a computer model. Circ Heart Fail 2012;5:87-96.
- **404.** Mafi-Rad M, Van't Sant J, Blaauw Y, Doevendans PA, Cramer MJ, Crijns HJ, Prinzen FW, Meine M, Vernooy K. Regional left ventricular electrical activation and peak contraction are closely related in candidates for cardiac resynchronization therapy. JACC Clin Electrophysiol 2017;3:854-862.
- **405.** Maass AH, Vernooy K, Wijers SC, van 't Sant J, Cramer MJ, Meine M, Allaart CP, De Lange FJ, Prinzen FW, Gerritse B, Erdtsieck E, Scheerder COS, Hill MRS, Scholten M, Kloosterman M, Ter Horst IAH, Voors AA, Vos MA, Rienstra M, Van Gelder IC. Refining success of cardiac resynchronization therapy using a simple score predicting the amount of reverse ventricular remodelling: results from the Markers and Response to CRT (MARC) study. Europace 2018;20:e1-e10.
- **406.** van der Bijl P, Vo NM, Kostyukevich MV, Mertens B, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of global, left ventricular myocardial work efficiency before cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20:1388-1394.
- **407.** Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2012;59:1509-1518.
- **408.** Sommer A, Kronborg MB, Norgaard BL, Poulsen SH, Bouchelouche K, Bottcher M, Jensen HK, Jensen JM, Kristensen J, Gerdes C, Mortensen PT, Nielsen JC. Multimodality imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. Eur J Heart Fail 2016;18:1365-1374.
- **409.** Cikes M, Sanchez-Martinez S, Claggett B, Duchateau N, Piella G, Buta-koff C, Pouleur AC, Knappe D, Biering-Sorensen T, Kutyifa V, Moss A, Stein K, Solomon SD, Bijnens B. Machine learning-based phenogrouping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail 2019;21:74-85.
- **410.** Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, Bai R, Kautzner J, Pieragnoli P, Regoli F, Sorgente A, Spinucci G, Ricciardi G, Michelucci A, Perrotta L, Faletra F, Mlco-

- chova H, Sedlacek K, Canby R, Sanchez JE, Horton R, Burkhardt JD, Moccetti T, Padeletti L, Natale A. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. Europace 2011;13:829-838.
- **411.** Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, Pedrazzini GB, van der Heyden J, Fratini S, Klersy C, Komtebedde J, Franzen O. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. J Am Coll Cardiol 2011;58:2183-2189.
- **412.** D'Ancona G, Ince H, Schillinger W, Senges J, Ouarrak T, Butter C, Seifert M, Schau T, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Safak E. Percutaneous treatment of mitral regurgitation in patients with impaired ventricular function: impact of intracardiac electronic devices (from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions Registry). Catheter Cardiovasc Interv 2019;94:755-763.
- **413.** Giaimo VL, Zappulla P, Cirasa A, Tempio D, Sanfilippo M, Rapisarda G, Trovato D, Grazia AD, Liotta C, Grasso C, Capodanno D, Tamburino C, Calvi V. Long-term clinical and echocardiographic outcomes of Mitraclip therapy in patients nonresponders to cardiac resynchronization. Pacing Clin Electrophysiol 2018;41:65-72.
- **414.** Seifert M, Schau T, Schoepp M, Arya A, Neuss M, Butter C. MitraClip in CRT non-responders with severe mitral regurgitation. Int J Cardiol 2014;177:79-85
- **415.** Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. N Engl J Med 2018;379:2297-2306.
- **416.** Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med 2018;379:2307-2318.
- **417.** Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, Pollock L, Graham L, Pouliot E, Poloniecki J, Gammage M, Protect-Pace trial investigators. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. Eur Heart J 2015;36:856-862.
- **418.** Leclercq C, Sadoul N, Mont L, Defaye P, Osca J, Mouton E, Isnard R, Habib G, Zamorano J, Derumeaux G, Fernandez-Lozano I, SEPTAL CRT Study Investigators. Comparison of right ventricular septal pacing and right ventricular apical pacing in patients receiving cardiac resynchronization therapy defibrillators: the SEPTAL CRT Study. Eur Heart J 2016;37:473-483.
- **419.** Hussain MA, Furuya-Kanamori L, Kaye G, Clark J, Doi SA. The Effect of right ventricular apical and nonapical pacing on the short- and long-term changes in left ventricular ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Pacing Clin Electrophysiol 2015;38:1121-1136.
- **420.** Cano O, Andres A, Alonso P, Osca J, Sancho-Tello MJ, Olague J, Martinez-Dolz L. Incidence and predictors of clinically relevant cardiac perforation associated with systematic implantation of active-fixation pacing and defibrillation leads: a singlecentre experience with over 3800 implanted leads. Europace 2017;19:96-102.
- **421.** Sommer A, Kronborg MB, Norgaard BL, Gerdes C, Mortensen PT, Nielsen JC. Left and right ventricular lead positions are imprecisely determined by fluoroscopy in cardiac resynchronization therapy: a comparison with cardiac computed tomography. Europace 2014;16:1334-1341.
- **422.** Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, Sharma PS, Huang W, Lustgarten DL, Tung R, Tada H, Koneru JN, Bergemann T, Fagan DH, Hudnall JH, Vijayaraman P. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. Europace 2018;20:1819-1826.
- **423.** Keene D, Arnold AD, Jastrzebski M, Burri H, Zweibel S, Crespo E, Chandrasekaran B, Bassi S, Joghetaei N, Swift M, Moskal P, Francis DP, Foley P, Shun-Shin MJ, Whinnett Zl. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: insights from a large international observational study. J Cardiovasc Electrophysiol 2019;30:1984-1993.
- **424.** Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, Sharma PS, Tung R, Huang W, Koneru J, Tada H, Ellenbogen KA, Lustgarten DL. Permanent His bundle pacing: recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. Heart Rhythm 2018;15:460-468.
- **425.** Burri H, Jastrzebski M, Vijayaraman P. ECG analysis for His bundle pacing at implantation and follow-up. JACC Clin Electrophysiol 2020;6:883-900.
- **426.** Teigeler T, Kolominsky J, Vo C, Shepard RK, Kalahasty G, Kron J, Huizar JF, Kaszala K, Tan AY, Koneru JN, Ellenbogen KA, Padala SK. Intermediate term performance and safety of His bundle pacing leads: a single center experience. Heart Rhythm 2021;18:743-749.
- **427.** Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, Abdelrahman M, Sharma PS, Oren JW, Dandamudi G, Ellenbogen KA. Permanent His-bundle pacing: long-term lead performance and clinical outcomes. Heart Rhythm 2018;15:696-702.
- **428.** Zanon F, Abdelrahman M, Marcantoni L, Naperkowski A, Subzposh FA, Pastore G, Baracca E, Boaretto G, Raffagnato P, Tiribello A, Dandamudi G, Vijayaraman P. Long term performance and safety of His bundle pacing: a multicenter experience. J Cardiovasc Electrophysiol 2019;30:1594-1601.
- **429.** Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. Heart Rhythm 2011;8:1622-1628.

- **430.** Starr N, Dayal N, Domenichini G, Stettler C, Burri H. Electrical parameters with His-bundle pacing: considerations for automated programming. Heart Rhythm 2019;16:1817-1824.
- **431.** Burri H, Keene D, Whinnett Z, Zanon F, Vijayaraman P. Device programming for His bundle pacing. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e006816.
- **432.** Lustgarten DL, Sharma PS, Vijayaraman P. Troubleshooting and programming considerations for His bundle pacing. Heart Rhythm 2019;16:654-662.
- **433.** Vijayaraman P, Naperkowski A, Ellenbogen KA, Dandamudi G. Electrophysiologic insights into site of atrioventricular block. JACC Clin Electrophysiol 2015:1:571-581.
- **434.** Su L, Cai M, Wu S, Wang S, Xu T, Vijayaraman P, Huang W. Long-term performance and risk factors analysis after permanent His-bundle pacing and atrioventricular node ablation in patients with atrial fibrillation and heart failure. Europace 2020;22:ii19-ii26.
- **435.** Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. Circulation 1977;56:996-1006.
- **436.** Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, Beaser AD, Aziz Z, Ozcan C, Broman MT, Nayak HM, Tung R. Intracardiac delineation of septal conduction in left bundle-branch block patterns. Circulation 2019;139:1876-1888.
- **437.** Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, Verma N, Dandamudi G, Sharma PS, Saleem M, Mandrola J, Genovese D, Tung R. His corrective pacing or biventricular pacing for cardiac resynchronization in heart failure. J Am Coll Cardiol 2019;74:157-159.
- **438.** Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, Verma N, Dandamudi G, Sharma PS, Saleem M, Mandrola J, Genovese D, Oren JW, Subzposh FA, Aziz Z, Beaser A, Shatz D, Besser S, Lang RM, Trohman RG, Knight BP, Tung R, His-Sync Investigators. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: a secondary analysis of the His-SYNC Pilot Trial. Heart Rhythm 2019;16:1797-1807.
- **439.** Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, Lobel R, Winget J, Koehler J, Liberman E, Sheldon T. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: a crossover design comparison. Heart Rhythm 2015;12:1548-1557.
- **440.** Gíraldi F, Cattadori G, Roberto M, Carbucicchio C, Pepi M, Ballerini G, Alamanni F, Della Bella P, Pontone G, Andreini D, Tondo C, Agostoni PG. Longterm effectiveness of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with unfavorable cardiac veins anatomy comparison of surgical versus hemodynamic procedure. J Am Coll Cardiol 2011;58:483-490.
- **441.** Sharma PS, Naperkowski A, Bauch TD, Chan JYS, Arnold AD, Whinnett Zl, Ellenbogen KA, Vijayaraman P. Permanent His bundle pacing for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and right bundle branch block. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018;11:e006613.
- **442.** Huang W, Chen X, Su L, Wu S, Xia X, Vijayaraman P. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. Heart Rhythm 2019;16:1791-1796.
- **443.** Barba-Pichardo R, Manovel Sanchez A, Fernandez-Gomez JM, Morina-Vazquez P, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator. Europace 2013;15:83-88.
- **444.** Zweerink A, Bakelants E, Stettler C, Burri H. Cryoablation vs. radiofrequency ablation of the atrioventricular node in patients with His-bundle pacing. Europace 2020;23:421-430.
- **445.** Valiton V, Graf D, Pruvot E, Carroz P, Fromer M, Bisch L, Tran VN, Cook S, Scharf C, Burri H. Leadless pacing using the transcatheter pacing system (Micra TPS) in the real world: initial Swiss experience from the Romandie region. Europace 2019;21:275-280.
- **446.** Defaye P, Klug D, Anselme F, Gras D, Hermida JS, Piot O, Alonso C, Fauchier L, Gandjbakhch E, Marijon E, Maury P, Taieb J, Boveda S, Sadoul N. Recommendations for the implantation of leadless pacemakers from the French Working Group on Cardiac Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology. Arch Cardiovasc Dis 2018;111:53-58.
- **447.** Leadless cardiac pacemaker therapy: design of pre- and post-market clinical studies. Recommendations from MHRA Expert Advisory Group. Version 3: Updated January 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/956252/Leadless-EAG-guidance. pdf (25 May 2021).
- **448.** Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, Sun Chan JY, Ritter P, Johansen JB, Sagi V, Epstein LM, Piccini JP, Pascual M, Mont L, Sheldon T, Splett V, Stromberg K, Wood N, Chinitz L. Atrioventricular synchronous pacing using a leadless ventricular pacemaker: results from the MARVEL 2 study. JACC Clin Electrophysiol 2019;6:94-106.
- **449.** Beurskens NE, Tjong FV, Knops RE. End-of-life management of leadless cardiac pacemaker therapy. Arrhythm Electrophysiol Rev 2017;6:129-133.
- **450.** El-Chami MF, Johansen JB, Zaidi A, Faerestrand S, Reynolds D, Garcia-Seara J, Mansourati J, Pasquie JL, McElderry HT, Roberts PR, Soejima K, Stromberg K, Piccini JP. Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: results from the Micra postapproval registry. J Cardiovasc Electrophysiol 2019;30:569-574.
- **451.** Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:933-940.
- **452.** Pejkovic B, Krajnc I, Anderhuber F, Kosutic D. Anatomical aspects of the arterial blood supply to the sinoatrial and atrioventricular nodes of the human heart. J Int Med Res 2008;36:691-698.
- 453. Ritter WS, Atkins JM, Blomqvist CG, Mullins CB. Permanent pacing in

- patients with transient trifascicular block during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1976;38:205-208.
- **454.** Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. Br Heart J 1977;39:186-189.
- **455.** Feigl D, Ashkenazy J, Kishon Y. Early and late atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1984;4:35-38.
- **456.** Jim MH, Chan AO, Tse HF, Barold SS, Lau CP. Clinical and angiographic findings of complete atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. Ann Acad Med Singapore 2010;39:185-190.
- **457.** Sutton R, Davies M. The conduction system in acute myocardial infarction complicated by heart block. Circulation 1968;38:987-992.
- **458.** Gang ÚJ, Hvelplund A, Pedersen S, Iversen A, Jøns C, Abildstrøm SZ, Haarbo J, Jensen JS, Thomsen PE. High-degree atrioventricular block complicating STsegment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. Europace 2012;14:1639-1645.
- **459.** Auffret V, Loirat A, Leurent G, Martins RP, Filippi E, Coudert I, Hacot JP, Gilard M, Castellant P, Rialan A, Delaunay R, Rouault G, Druelles P, Boulanger B, Treuil J, Avez B, Bedossa M, Boulmier D, Le Guellec M, Daubert JC, Le Breton H. High-degree atrioventricular block complicating ST segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. Heart 2016;102:40-49.
- **460.** Kim KH, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ, Cho MC, Kim W, Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Differential clinical implications of high-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction according to the location of infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. Korean Circ J 2016;46:315-323.
- **461.** Kosmidou I, Redfors B, Dordi R, Dizon JM, McAndrew T, Mehran R, Ben-Yehuda O, Mintz GS, Stone GW. Incidence, predictors, and outcomes of highgrade atrioventricular block in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI Trial). Am J Cardiol 2017;119:1295-1301.
- **462.** Singh SM, FitzGerald G, Yan AT, Brieger D, Fox KA, Lopez-Sendon J, Yan RT, Eagle KA, Steg PG, Budaj A, Goodman SG. High-grade atrioventricular block in acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J 2015;36:976-983.
- **463.** Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, Williams K, Ohman EM, Topol E, Califf RM. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. Am Heart J 2005;149:670-674.
- **464.** Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, Atkins JM, Scheinman MM, DeSanctis RW, Hutter AH, Yeatman L, Rubenfire M, Pujura C, Rubin M, Morris JJ. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one-year follow up. Circulation 1978;58:679-688.
- **465.** Melgarejo-Moreno A, Galcera-Tomas J, Garcia-Alberola A, Valdes-Chavarri M, Castillo-Soria FJ, Mira-Sanchez E, Gil-Sanchez J, Allegue-Gallego J. Incidence, clinical characteristics, and prognostic significance of right bundle-branch block in acute myocardial infarction: a study in the thrombolytic era. Circulation 1997:96:1139-1144.
- **466.** Vivas D, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez-Antolin R, Fernandez-Ortiz A, Banuelos C, Escaned J, Jimenez-Quevedo P, De Agustin JA, Nunez-Gil I, Gonzalez-Ferrer JJ, Macaya C, Alfonso F. Prognostic implications of bundle branch block in patients undergoing primary coronary angioplasty in the stent era. Am J Cardiol 2010;105:1276-1283.
- **467.** Xiong Y, Wang L, Liu W, Hankey GJ, Xu B, Wang S. The prognostic significance of right bundle branch block: a meta-analysis of prospective cohort studies. Clin Cardiol 2015;38:604-613.
- **468.** Swart G, Brady WJ, DeBehnke DJ, MA OJ, Aufderheide TP. Acute myocardial infarction complicated by hemodynamically unstable bradyarrhythmia: prehospital and ED treatment with atropine. Am J Emerg Med 1999;17:647-652.
- **469.** Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119-177.
- **470.** Watson RD, Glover DR, Page AJ, Littler WA, Davies P, de Giovanni J, Pentecost BL. The Birmingham Trial of permanent pacing in patients with intraventricular conduction disorders after acute myocardial infarction. Am Heart J 1984;108:496-501.
- **471.** Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, Gold MR, Hohnloser SH, Indik J, Lee R, Mehra MR, Menon V, Page RL, Shen WK, Slotwiner DJ, Stevenson LW, Varosy PD, Welikovitch L. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. Circulation 2014:130:94-125.
- **472.** Brodell GK, Cosgrove D, Schiavone W, Underwood DA, Loop FD. Cardiac rhythm and conduction disturbances in patients undergoing mitral valve surgery. Cleve Clin J Med 1991;58:397-399.
- **473.** Chung MK. Cardiac surgery: postoperative arrhythmias. Crit Care Med 2000;28:N136-N144.
- **474.** Jaeger FJ, Trohman RG, Brener S, Loop F. Permanent pacing following repeat cardiac valve surgery. Am J Cardiol 1994;74:505-507.
- 475. Reade MC. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery: a practical

- review. Part 1: general considerations in the management of epicardial pacing. Anaesthesia 2007;62:264-271.
- **476.** Reade MC. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery: a practical review. Part 2: selection of epicardial pacing modes and troubleshooting. Anaesthesia 2007;62:364-373.
- **477.** Leyva F, Qiu T, McNulty D, Evison F, Marshall H, Gasparini M. Long-term requirement for pacemaker implantation after cardiac valve replacement surgery. Heart Rhythm 2017;14:529-534.
- **478.** Merin Ó, llan M, Oren A, Fink D, Deeb M, Bitran D, Silberman S. Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term follow-up. Pacing Clin Electrophysiol 2009;32:7-12.
- **479.** Glikson M, Dearani JA, Hyberger LK, Schaff HV, Hammill SC, Hayes DL. Indications, effectiveness, and long-term dependency in permanent pacing after cardiac surgery. Am J Cardiol 1997;80:1309-1313.
- **480.** Kim MH, Deeb GM, Eagle KA, Bruckman D, Pelosi F, Oral H, Sticherling C, Baker RL, Chough SP, Wasmer K, Michaud GF, Knight BP, Strickberger SA, Morady F. Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. Am J Cardiol 2001;87:649-651, A610.
- **481.** Hill TE, Kiehl EL, Shrestha NK, Gordon SM, Pettersson GB, Mohan C, Hussein A, Hussain S, Wazni O, Wilkoff BL, Menon V, Tarakji KG. Predictors of permanent pacemaker requirement after cardiac surgery for infective endocarditis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021;10:329-334.
- **482.** DiBiase A, Tse TM, Schnittger I, Wexler L, Stinson EB, Valantine HA. Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. Am J Cardiol 1991;67:1385-1389.
- **483.** Melton IC, Gilligan DM, Wood MA, Ellenbogen KA. Optimal cardiac pacing after heart transplantation. Pacing Clin Electrophysiol 1999;22:1510-1527.
- **484.** Jacquet L, Ziady G, Stein K, Griffith B, Armitage J, Hardesty R, Kormos R. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. J Am Coll Cardiol 1990: 16:832-837.
- **485.** Holt ND, McComb JM. Cardiac transplantation and pacemakers: when and what to implant. Card Electrophysiol Rev 2002;6:140-151.
- **486.** Burger H, Pecha S, Hakmi S, Opalka B, Schoenburg M, Ziegelhoeffer T. Fiveyear follow-up of transvenous and epicardial left ventricular leads: experience with more than 1000 leads. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2020;30:74-80
- **487.** Noheria A, van Zyl M, Scott LR, Srivathsan K, Madhavan M, Asirvatham SJ, McLeod CJ. Single-site ventricular pacing via the coronary sinus in patients with tricuspid valve disease. Europace 2018;20:636-642.
- **488.** Sharma PS, Subzposh FA, Ellenbogen KA, Vijayaraman P. Permanent His-bundle pacing in patients with prosthetic cardiac valves. Heart Rhythm 2017:14:59-64
- **489.** Martins RP, Galand V, Leclercq C, Daubert JC. Cardiac electronic implantable devices after tricuspid valve surgery. Heart Rhythm 2018;15:1081-1088.
- **490.** Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363:1597-1607.
- **491.** Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011;364:2187-2198.
- **492.** Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2016;374:1609-1620.
- **493.** Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. N Engl J Med 2019:380:1695-1705.
- **494.** Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med 2014;370:1790-1798.
- **495.** Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL 3rd, Forrest JK, Tchetche D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med 2019;380:1706-1715.
- **496.** Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2017;376:1321-1331.

- **497.** Barbash IM, Finkelstein A, Barsheshet A, Segev A, Steinvil A, Assali A, Ben Gal Y, Vaknin Assa H, Fefer P, Sagie A, Guetta V, Kornowski R. Outcomes of patients at estimated low, intermediate, and high risk undergoing transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. Am J Cardiol 2015;116:1916-1922.
- **498.** Bekeredjian R, Szabo G, Balaban U, Bleiziffer S, Bauer T, Ensminger S, Frerker C, Herrmann E, Beyersdorf F, Hamm C, Beckmann A, Mollmann H, Karck M, Katus HA, Walther T. Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). Eur Heart J 2019;40:1323-1330.
- **499.** Gilard M, Eltchaninoff H, lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetche D, Carrie D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Boschat J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. N Engl J Med 2012;366:1705-1715.
- **500.** Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyt T, MacCarthy PA, Wendler O, Hildick-Smith D, Davies SW, Trivedi U, Blackman DJ, Levy RD, Brecker SJ, Baumbach A, Daniel T, Gray H, Mullen MJ. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. J Am Coll Cardiol 2011;58:2130-2138.
- **501.** Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Michev I, Lange R, Anderson WN, Wendler O. Thirtyday results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. Circulation 2010;122:62-69.
- **502.** Werner N, Zahn R, Beckmann A, Bauer T, Bleiziffer S, Hamm CW, Berkeredjian R, Berkowitsch A, Mohr FW, Landwehr S, Katus HA, Harringer W, Ensminger S, Frerker C, Mollmann H, Walther T, Schneider S, Lange R. Patients at intermediate surgical risk undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation for severe symptomatic aortic valve stenosis. Circulation 2018;138:2611-2623.
- **503.** Fadahunsi OO, Olowoyeye A, Ukaigwe A, Li Z, Vora AN, Vemulapalli S, Elgin E, Donato A. Incidence, predictors, and outcomes of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve replacement: analysis from the U.S. Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:2189-2199.
- **504.** Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, Campelo-Parada F, Puri R, Urena M, Philippon F, Rodes-Cabau J. Impact of new-onset left bundle branch block and periprocedural permanent pacemaker implantation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Interv 2016;9:e003635.
- **505.** Chamandi C, Barbanti M, Munoz-Garcia A, Latib A, Nombela-Franco L, Gutierrez-Ibanez E, Veiga-Fernandez G, Cheema AN, Cruz-Gonzalez I, Serra V, Tamburino C, Mangieri A, Colombo A, Jimenez-Quevedo P, Elizaga J, Laughlin G, Lee DH, Garcia Del Blanco B, Rodriguez-Gabella T, Marsal JR, Cote M, Philippon F, Rodes-Cabau J. Long-term outcomes in patients with new permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:301-310.
- **506.** Mohananey D, Jobanputra Y, Kumar A, Krishnaswamy A, Mick S, White JM, Kapadia SR. Clinical and echocardiographic outcomes following permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: metaanalysis and meta-regression. Circ Cardiovasc Interv 2017;10:e005046.
- **507.** Ueshima D, Nai Fovino L, Mojoli M, Napodano M, Fraccaro C, Tarantini G. The interplay between permanent pacemaker implantation and mortality in patients treated by transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv 2018;92:E159-E167.
- **508.** Urena M, Webb JG, Tamburino C, Munoz-Garcia AJ, Cheema A, Dager AE, Serra V, Amat-Santos IJ, Barbanti M, Imme S, Briales JH, Benitez LM, Al Lawati H, Cucalon AM, Garcia Del Blanco B, Lopez J, Dumont E, Delarochelliere R, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Philippon F, Rodes-Cabau J. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. Circulation 2014;129:1233-1243.
- **509.** Fujita B, Schmidt T, Bleiziffer S, Bauer T, Beckmann A, Bekeredjian R, Mollmann H, Walther T, Landwehr S, Hamm C, Beyersdorf F, Katus HA, Harringer W, Ensminger S, Frerker C, GARY Executive Board. Impact of new pacemaker implantation following surgical and transcatheter aortic valve replacement on 1-year outcome. Eur J Cardiothorac Surg 2020;57:151-159.
- **510.** Zhang XH, Chen H, Siu CW, Yiu KH, Chan WS, Lee KL, Chan HW, Lee SW, Fu GS, Lau CP, Tse HF. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19:136-141.
- **511.** Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, Biviano A, Garan H, Douglas PS, Kapadia S, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Jilaihawi H, Fearon WF, Tuzcu EM, Pichard AD, Makkar R, Williams M, Hahn RT, Xu K, Smith CR, Leon MB, Kodali SK. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. Heart 2015;101:1665-1671.
- **512.** Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, Kawamori H, Maeno Y, Anderson D, Allison Z, Mangat G, Cheng W, Gopal A, Jilaihawi H, Mack MJ, Makkar RR. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: preva-

- lence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J 2017;38:1194-1203.
- **513.** Al-Azzam F, Greason KL, Krittanawong C, Williamson EE, McLeod CJ, King KS, Mathew V. The influence of native aortic valve calcium and transcatheter valve oversize on the need for pacemaker implantation after transcatheter aortic valve insertion. J Thorac Cardiovasc Surg 2017;153:1056-1062.e1051.
- **514.** Bagur R, Rodes-Cabau J, Gurvitch R, Dumont E, Velianou JL, Manazzoni J, Toggweiler S, Cheung A, Ye J, Natarajan MK, Bainey KR, DeLarochelliere R, Doyle D, Pibarot P, Voisine P, Cote M, Philippon F, Webb JG. Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. JACC Cardiovasc Interv 2012;5:540-551.
- **515.** Boerlage-Van Dijk K, Kooiman KM, Yong ZY, Wiegerinck EM, Damman P, Bouma BJ, Tijssen JG, Piek JJ, Knops RE, Baan J Jr. Predictors and permanency of cardiac conduction disorders and necessity of pacing after transcatheter aortic valve implantation. Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:1520-1529.
- **516.** Calvi V, Conti S, Pruiti GP, Capodanno D, Puzzangara E, Tempio D, Di Grazia A, Ussia GP, Tamburino C. Incidence rate and predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis. J Interv Card Electrophysiol 2012;34:189-195.
- **517.** De Carlo M, Giannini C, Bedogni F, Klugmann S, Brambilla N, De Marco F, Zucchelli G, Testa L, Oreglia J, Petronio AS. Safety of a conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation. Am Heart J 2012;163:492-499.
- **518.** Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, Gasparetto V, Leoni L, Razzolini R, Corrado D, Bonato R, Basso C, Thiene G, Gerosa G, Isabella G, Iliceto S, Napodano M. Incidence, predictors, and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expandable aortic valve implantation. Am J Cardiol 2011;107:747-754.
- **519.** Gaede L, Kim WK, Liebetrau C, Dorr O, Sperzel J, Blumenstein J, Berkowitsch A, Walther T, Hamm C, Elsasser A, Nef H, Mollmann H. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. Clin Res Cardiol 2018;107:60-69.
- **520.** Guetta V, Goldenberg G, Segev A, Dvir D, Kornowski R, Finckelstein A, Hay I, Goldenberg I, Glikson M. Predictors and course of high-degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve Revalving System. Am J Cardiol 2011;108:1600-1605.
- **521.** Mangieri A, Lanzillo G, Bertoldi L, Jabbour RJ, Regazzoli D, Ancona MB, Tanaka A, Mitomo S, Garducci S, Montalto C, Pagnesi M, Giannini F, Giglio M, Montorfano M, Chieffo A, Rodes-Cabau J, Monaco F, Paglino G, Della Bella P, Colombo A, Latib A. Predictors of advanced conduction disturbances requiring a late (248 h) permanent pacemaker following transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:1519-1526.
- **522.** Mauri V, Reimann A, Stern D, Scherner M, Kuhn E, Rudolph V, Rosenkranz S, Eghbalzadeh K, Friedrichs K, Wahlers T, Baldus S, Madershahian N, Rudolph TK. Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:2200-2209.
- **523.** Mouillet G, Lellouche N, Yamamoto M, Oguri A, Dubois-Rande JL, Van Belle E, Gilard M, Laskar M, Teiger E. Outcomes following pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with CoreValveVR devices: results from the FRANCE 2 Registry. Catheter Cardiovasc Interv 2015;86:E158-E166.
- **524.** Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, El-Chami MF, Herrmann HC, Mack M, Makkar RR, Miller DC, Pichard A, Tuzcu EM, Szeto WY, Webb JG, Moses JW, Smith CR, Williams MR, Leon MB, Kodali SK. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AORtic Transcatheter Valves) trial and registry. JACC Cardiovasc Interv 2015;8:60-69.
- **525.** Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, Stortecky S, Bullesfeld L, Meier B, Wenaweser P, Windecker S. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2014;64:129-140.
- **526.** van der Boon RM, Houthuizen P, Urena M, Poels TT, van Mieghem NM, Brueren GR, Altintas S, Nuis RJ, Serruys PW, van Garsse LA, van Domburg RT, Cabau JR, de Jaegere PP, Prinzen FW. Trends in the occurrence of new conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. Catheter Cardiovasc Interv 2015;85:E144-E152.
- **527.** Gonska B, Seeger J, Kessler M, von Keil A, Rottbauer W, Wohrle J. Predictors for permanent pacemaker implantation in patients undergoing transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien 3 valve. Clin Res Cardiol 2017;106:590-597.
- **528.** Maeno Y, Abramowitz Y, Kawamori H, Kazuno Y, Kubo S, Takahashi N, Mangat G, Okuyama K, Kashif M, Chakravarty T, Nakamura M, Cheng W, Friedman J, Berman D, Makkar RR, Jilaihawi H. A highly predictive risk model for pacemaker implantation after TAVR. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:1139-1147
- **529.** Giustino G, Van der Boon RM, Molina-Martin de Nicolas J, Dumonteil N, Chieffo A, de Jaegere PP, Tchetche D, Marcheix B, Millischer D, Cassagneau R, Carrie D, Van Mieghem NM, Colombo A. Impact of permanent pacemaker on mortality after transcatheter aortic valve implantation: the PRAGMATIC (Pooled Rotterdam-Milan-Toulouse in Collaboration) Pacemaker substudy. EuroIntervention 2016;12:1185-1193.
- **530.** Hamdan A, Guetta V, Klempfner R, Konen E, Raanani E, Glikson M, Goitein O, Segev A, Barbash I, Fefer P, Spiegelstein D, Goldenberg I, Schwammen-

- thal E. Inverse relationship between membranous septal length and the risk of atrioventricular block in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. JACC Cardiovasc Interv 2015;8:1218-1228.
- **531.** Ledwoch J, Franke J, Gerckens U, Kuck KH, Linke A, Nickenig G, Krulls-Munch J, Vohringer M, Hambrecht R, Erbel R, Richardt G, Horack M, Zahn R, Senges J, Sievert H. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation: analysis from the German transcatheter aortic valve interventions registry. Catheter Cardiovasc Interv 2013;82:E569-E577.
- **532.** Husser O, Pellegrini C, Kessler T, Burgdorf C, Thaller H, Mayr NP, Kasel AM, Kastrati A, Schunkert H, Hengstenberg C. Predictors of permanent pacemaker implantations and new-onset conduction abnormalities with the SA-PIEN 3 balloon-expandable transcatheter heart valve. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:244-254.
- **533.** Toggweiler S, Stortecky S, Holy E, Zuk K, Cuculi F, Nietlispach F, Sabti Z, Suciu R, Maier W, Jamshidi P, Maisano F, Windecker S, Kobza R, Wenaweser P, Luscher TF, Binder RK. The electrocardiogram after transcatheter aortic valve replacement determines the risk for post-procedural high-degree AV block and the need for telemetry monitoring. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:1269-1276.
- **534.** Urena M, Webb JG, Cheema A, Serra V, Toggweiler S, Barbanti M, Cheung A, Ye J, Dumont E, DeLarochelliere R, Doyle D, Al Lawati HA, Peterson M, Chisholm R, Igual A, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Philippon F, Garcia Del Blanco B, Rodes-Cabau J. Impact of new-onset persistent left bundle branch block on late clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. JACC Cardiovasc Interv 2014;7:128-136.
- **535.** Mouillet G, Lellouche N, Lim P, Meguro K, Yamamoto M, Deux JF, Monin JL, Bergoend E, Dubois-Rande JL, Teiger E. Patients without prolonged QRS after TAVI with CoreValve device do not experience high-degree atrio-ventricular block. Catheter Cardiovasc Interv 2013;81:882-887.
- **536.** Rodes-Cabau J, Urena M, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Kleiman N, Munoz-Garcia A, Atienza F, Serra V, Deyell MW, Veiga-Fernandez G, Masson JB, Canadas-Godoy V, Himbert D, Castrodeza J, Elizaga J, Francisco Pascual J, Webb JG, de la Torre JM, Asmarats L, Pelletier-Beaumont E, Philippon F. Arrhythmic burden as determined by ambulatory continuous cardiac monitoring in patients with new-onset persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve replacement: the MARE study. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:1495-1505
- **537.** Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, Munoz-Garcia AJ, Bouleti C, Tamburino C, Nombela-Franco L, Nietlispach F, Moris C, Ruel M, Dager AE, Serra V, Cheema AN, Amat-Santos IJ, de Brito FS, Lemos PA, Abizaid A, Sarmento-Leite R, Ribeiro HB, Dumont E, Barbanti M, Durand E, Alonso Briales JH, Himbert D, Vahanian A, Imme S, Garcia E, Maisano F, del Valle R, Benitez LM, Garcia del Blanco B, Gutierrez H, Perin MA, Siqueira D, Bernardi G, Philippon F, Rodes-Cabau J. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol 2015;65:437-448.
- **538.** Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Philippon F, Rodes-Cabau J. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: current status and future perspectives. Circulation 2017;136:1049-1069
- **539.** Rogers T, Devraj M, Thomaides A, Steinvil A, Lipinski MJ, Buchanan KD, Alraies MC, Koifman E, Gai J, Torguson R, Okubagzi P, Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Waksman R. Utility of invasive electrophysiology studies in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol 2018;121:1351-1357.
- **540.** Tovia-Brodie O, Ben-Haim Y, Joffe E, Finkelstein A, Glick A, Rosso R, Belhassen B, Michowitz Y. The value of electrophysiologic study in decision-making regarding the need for pacemaker implantation after TAVI. J Interv Card Electrophysiol 2017;48:121-130.
- **541.** Rivard L, Schram G, Asgar A, Khairy P, Andrade JG, Bonan R, Dubuc M, Guerra PG, Ibrahim R, Macle L, Roy D, Talajic M, Dyrda K, Shohoudi A, le Polain de Waroux JB, Thibault B. Electrocardiographic and electrophysiological predictors of atrioventricular block after transcatheter aortic valve replacement. Heart Rhythm 2015;12:321-329.
- **542.** Lilly SM, Deshmukh AJ, Epstein AE, Ricciardi MJ, Shreenivas S, Velagapudi P, Wyman JF. 2020 ACC Expert consensus decision pathway on management of conduction disturbances in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2020;76:2391-2411.
- **543.** Rodes-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, Latib A, Mack M, Mittal S, Muntane-Carol G, Nazif TM, Sondergaard L, Urena M, Windecker S, Philippon F. Management of conduction disturbances associated with transcatherer aortic valve replacement: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol 2019;74:1086-1106.
- **544.** Costa G, Zappulla P, Barbanti M, Cirasa A, Todaro D, Rapisarda G, Picci A, Platania F, Tosto A, Di Grazia A, Sgroi C, Tamburino C, Calvi V. Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and long-term outcomes. EuroIntervention 2019;15:875-883.
- **545.** Kaplan RM, Yadlapati A, Cantey EP, Passman RS, Gajjar M, Knight BP, Sweis R, Ricciardi MJ, Pham DT, Churyla A, Malaisrie SC, Davidson CJ, Flaherty JD. Conduction recovery following pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement. Pacing Clin Electrophysiol 2019;42:146-152.
- **546.** Junquera L, Freitas-Ferraz AB, Padron R, Silva I, Nunes Ferreira-Neto A, Guimaraes L, Mohammadi S, Moris C, Philippon F, Rodes-Cabau J. Intraproce-

- dural high-degree atrioventricular block or complete heart block in transcatheter aortic valve replacement recipients with no prior intraventricular conduction disturbances. Catheter Cardiovasc Interv 2019;95:982-990.
- **547.** Auffret V, Webb JG, Eltchaninoff H, Munoz-Garcia AJ, Himbert D, Tamburino C, Nombela-Franco L, Nietlispach F, Moris C, Ruel M, Dager AE, Serra V, Cheema AN, Amat-Santos IJ, de Brito FS Jr, Lemos PA, Abizaid A, Sarmento-Leite R, Dumont E, Barbanti M, Durand E, Alonso Briales JH, Vahanian A, Bouleti C, Imme S, Maisano F, Del Valle R, Benitez LM, Garcia Del Blanco B, Puri R, Philippon F, Urena M, Rodes-Cabau J. Clinical impact of baseline right bundle branch block in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv 2017;10:1564-1574.
- **548.** Jorgensen TH, De Backer O, Gerds TA, Bieliauskas G, Svendsen JH, Sondergaard L. Immediate post-procedural 12-lead electrocardiography as predictor of late conduction defects after transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:1509-1518.
- **549.** Ream K, Sandhu A, Valle J, Weber R, Kaizer A, Wiktor DM, Borne RT, Tumolo AZ, Kunkel M, Zipse MM, Schuller J, Tompkins C, Rosenberg M, Nguyen DT, Cleveland JC Jr, Fullerton D, Carroll JD, Messenger J, Sauer WH, Aleong RG, Tzou WS. Ambulatory rhythm monitoring to detect late high-grade atrioventricular block following transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 2019;73:2538-2547.
- **550.** Kostopoulou A, Karyofillis P, Livanis E, Thomopoulou S, Stefopoulos C, Doudoumis K, Theodorakis G, Voudris V. Permanent pacing after transcatheter aortic valve implantation of a CoreValve prosthesis as determined by electrocardiographic and electrophysiological predictors: a single-centre experience. Europace 2016;18:131-137.
- **551.** Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Mercier L-Ae, Fernandes SM, Côté J-M, Lavoie J-P, Fournier A, Guerra PG, Frogoudaki A, Walsh EP, Dore A. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts. Circulation 2006;113:2391-2397.
- **552.** Anand N. Chronotropic incompetence in young patients with late post-operative atrial flutter: a case-control study. Eur Heart J 2006;27:2069-2073.
- **553.** Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, Gauvreau K, Burnetta J, Mayer JE, Walsh EP. Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:80-86.
- **554.** Gillette PC, Shannon C, Garson A, Porter C-BJ, Ott D, Cooley DA, Mc-Namara DG. Pacemaker treatment of sick sinus syndrome in children. J Am Coll Cardiol 1983;1:1325-1329.
- **555.** Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. American Heart Journal 1982;103:338-342.
- **556.** Ragonese P, Drago F, Guccione P, Santilli A, Silvetti MS, Agostino DA. Permanent overdrive atrial pacing in the chronic management of recurrent post-operative atrial reentrant tachycardia in patients with complex congenital heart disease. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:2917-2923.
- **557.** Opic P, Yap SC, Van Kranenburg M, Van Dijk AP, Budts W, Vliegen HW, Van Erven L, Can A, Sahin G, De Groot NM, Witsenburg M, Roos-Hesselink JW. Atrial-based pacing has no benefit over ventricular pacing in preventing atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. Europace 2013;15:1757-1762.
- **558.** Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Thorpe KE, Roberts RS, Canadian Trial of Physiologic Pacing. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. J Am Coll Cardiol 2001;38:167-172.
- **559.** Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, Goldschlager NF, Hamilton RM, Joglar JA, Kim RJ, Lee R, Marine JE, McLeod CJ, Oken KR, Patton KK, Pellegrini CN, Selzman KA, Thompson A, Varosy PD. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. Circulation 2019;140:e333-e381.
- **560.** Kramer CC, Maldonado JR, Olson MD, Gingerich JC, Ochoa LA, Law IH. Safety and efficacy of atrial antitachycardia pacing in congenital heart disease. Heart Rhythm 2018;15:543-547.
- **561.** Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J, Alexander ME, Law I, Serwer G, Strieper M, Walsh EP, Berul CI, ATTEST Investigators. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. Am J Cardiol 2003;92:871-876.
- **562.** Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal, or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block: a single institution's experience of 30 years. ACC Current Journal Review 2002;11:95.
- 563. Villain E, Coastedoat-Chalumeau N, Marijon E, Boudjemline Y, Piette JC, Bonnet D. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. J Am Coll Cardiol 2006;48:1682-1687
- **564.** Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. N Engl J Med 1987;316:835-839.
- **565.** Karpawich PP, Gillette PC, Garson A Jr, Hesslein PS, Porter CB, McNamara DG. Congenital complete atrioventricular block: clinical and electrophysiologic predictors of need for pacemaker insertion. Am J Cardiol 1981;48:1098-1102. **566.** Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete

- atrioventricular block in adult life. A prospective study. Circulation 1995;92:442-
- **567.** Beaufort-Krol GC, Schasfoort-van Leeuwen MJ, Stienstra Y, Bink-Boelkens MT. Longitudinal echocardiographic follow-up in children with congenital complete atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30:1339-1343.
- **568.** Breur JM, Udink Ten Cate FE, Kapusta L, Cohen MI, Crosson JE, Boramanand N, Lubbers LJ, Friedman AH, Brenner JI, Vetter VL, Sreeram N, Meijboom EJ. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25:1685-1691.
- **569.** Bonatti V, Agnetti A, Squarcia U. Early and late postoperative complete heart block in pediatric patients submitted to open-heart surgery for congenital heart disease. Pediatr Med Chir 1998;20:181-186.
- **570.** Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM, Kirsh JA, Stephenson EA. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: implications for pacing intervention. Heart Rhythm 2006;3:601-604.
- **571.** Murphy D. Prognosis of complete atrioventricular dissociation in children after open-heart surgery. Lancet 1970;295:750-752.
- **572.** Krongrad E. Prognosis for patients with congenital heart disease and postoperative intraventricular conduction defects. Circulation 1978;57:867-870. **573.** Villain E. Indications for pacing in patients with congenital heart disease. Pacing Clin Electrophysiol 2008;31 Suppl 1:S17-20.
- **574.** Diller GP, Okonko D, Uebing A, Ho SY, Gatzoulis MA. Cardiac resynchronization therapy for adult congenital heart disease patients with a systemic right ventricle: analysis of feasibility and review of early experience. Europace 2006;8:267-272.
- **575.** Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2012;34:1448-1458.
- **576.** Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:2733-2779.
- **577.** Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, Allison TG, Tajik AJ. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. J Am Coll Cardiol 1997;29:435-441.
- **578.** Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Ryden L. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a randomized crossover study. Eur Heart J 1997;18:1249-1256.
- **579.** Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drugrefractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). Circulation 1999;99:2927-2933.
- **580.** Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, Dodinot B, Camm AJ, McKenna WJ, Aliot E. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. Heart 1996;75:44-49.
- **581.** Megevand A, Ingles J, Richmond DR, Semsarian C. Long-term follow-up of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dual-chamber pacing. Am J Cardiol 2005;95:991-993.
- **582.** Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. Pacing In Cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999;83:903-907.
- **583.** Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. J Am Coll Cardiol 1999;34:191-196
- **584.** Arnold AD, Howard JP, Chiew K, Kerrigan WJ, de Vere F, Johns HT, Churlilov L, Ahmad Y, Keene D, Shun-Shin MJ, Cole GD, Kanagaratnam P, Sohaib SMA, Varnava A, Francis DP, Whinnett Zl. Right ventricular pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: meta-analysis and meta-regression of clinical trials. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2019;5:321-333.
- **585.** Chang SM, Nagueh SF, Spencer WH 3rd, Lakkis NM. Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy. J Am Coll Cardiol 2003:42:296-300.
- **586.** Lawrenz T, Lieder F, Bartelsmeier M, Leuner C, Borchert B, Meyer zu Vilsendorf D, Strunk-Mueller C, Reinhardt J, Feuchtl A, Stellbrink C, Kuhn H. Predictors of complete heart block after transcoronary ablation of septal hypertrophy: results of a prospective electrophysiological investigation in 172 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2007;49:2356-2363.
- **587.** Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy >50 years of age. Am J Cardiol 2006:97:1769-1775.
- **588.** Cui H, Schaff HV, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, Lahr BD, Ommen SR. Conduction abnormalities and long-term mortality following septal myecto-

- my in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2019:74:645-655.
- **589.** Rogers DP, Marazia S, Chow AW, Lambiase PD, Lowe MD, Frenneaux M, McKenna WJ, Elliott PM. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2008;10:507-513.
- **590.** Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2020;142:e533-e557.
- 591. Cappelli F, Morini S, Pieragnoli P, Targetti M, Stefano P, Marchionni N, Olivotto I. Cardiac resynchronization therapy for end-stage hypertrophic cardio-myopathy: the need for disease-specific criteria. J Am Coll Cardiol 2018;71:464-466.
- **592.** Killu AM, Park JY, Sara JD, Hodge DO, Gersh BJ, Nishimura RA, Asirvatham SJ, McLeod CJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with endstage hypertrophic cardiomyopathy. Europace 2018;20:82-88.
- **593.** Gu M, Jin H, Hua W, Fan XH, Niu HX, Tian T, Ding LG, Wang J, Xue C, Zhang S. Clinical outcome of cardiac resynchronization therapy in dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. J Geriatr Cardiol 2017;14:238-244.
- **594.** Fruh A, Siem G, Holmstrom H, Dohlen G, Haugaa KH. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome; atrial pacing combined with b-blocker therapy, a favorable approach in young high-risk patients with long QT syndrome? Heart Rhythm 2016;13:2186-2192.
- **595.** Aziz PF, Tanel RE, Zelster IJ, Pass RH, Wieand TS, Vetter VL, Vogel RL, Shah MJ. Congenital long QT syndrome and 2:1 atrioventricular block: an optimistic outcome in the current era. Heart Rhythm 2010;7:781-785.
- **596.** Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, Judge DP, Lal AK, Markham LW, Parks WJ, Tsuda T, Wang PJ, Yoo SJ, American Heart Association Pediatric Heart Failure Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Radiology Intervention, Council on Functional Genomics Translational Biology, Stroke Council. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 2017:136:e200-e231.
- **597.** Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. Cardiac phenotypes in hereditary muscle disorders: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2018;72:2485-2506.
- **598.** Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. Heart Rhythm 2012:9:1890-1895.
- **599.** Bhakta D, Shen C, Kron J, Epstein AE, Pascuzzi RM, Groh WJ. Pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator use in a US myotonic dystrophy type 1 population. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:1369-1375.
- **600.** Wahbi K, Meune C, Porcher R, Becane HM, Lazarus A, Laforet P, Stojkovic T, Behin A, Radvanyi-Hoffmann H, Eymard B, Duboc D. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. JAMA 2012;307:1292-1301.
- **601.** Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term followup of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. J Am Coll Cardiol 2002;40:1645-1652.
- **602.** Laurent V, Pellieux S, Corcia P, Magro P, Pierre B, Fauchier L, Raynaud M, Babuty D. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. Int J Cardiol 2011;150:54-58.
- **603.** Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, Pourmand R, Otten RF, Bhakta D, Nair GV, Marashdeh MM, Zipes DP, Pascuzzi RM. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. N Engl J Med 2008;358:2688-2697.
- **604.** Ha AH, Tarnopolsky MA, Bergstra TG, Nair GM, Al-Qubbany A, Healey JS. Predictors of atrio-ventricular conduction disease, long-term outcomes in patients with myotonic dystrophy types I and II. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35:1262-1269.
- **605.** Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, Atherton J, Vidaillet HJ Jr, Spudich S, De Girolami U, Seidman JG, Seidman C, Muntoni F, Muehle G, Johnson W, McDonough B. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conductionsystem disease. N Engl J Med 1999;341:1715-1724.
- **606.** Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, Campana C, Scelsi L, Baldini E, Gavazzi A, Tavazzi L. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. J Am Coll Cardiol 2002;39:981-990.
- **607.** Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, Di Lenarda A, Bohlmeyer TJ, Ferguson DA, Brodsky GL, Boucek MM, Lascor J, Moss AC, Li WL, Stetler GL, Muntoni F, Bristow MR, Mestroni L, Familial Dilated Cardiomyopathy Registry Research Group. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. J Am Coll Cardiol 2003;41:771-780.
- **608.** Sanna T. Cardiac features of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations. Eur Heart J 2003;24:2227-2236.
- **609.** Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, Feng Z, Muller S, Kayvanpour E, Vogel B, Sedaghat-Hamedani F, Lim WK, Zhao X, Fradkin D, Kohler D, Fischer S, Franke J, Marquart S, Barb I, Li DT, Amr A, Ehlermann P, Mereles D, Weis T, Hassel S, Kremer A, King V, Wirsz E, Isnard R, Komajda M, Serio A, Grasso M, Syrris P, Wicks E, Plagnol V, Lopes L, Gadgaard T, Eiskjaer H,

- Jorgensen M, Garcia-Giustiniani D, Ortiz-Genga M, Crespo-Leiro MG, Deprez RH, Christiaans I, van Rijsingen IA, Wilde AA, Waldenstrom A, Bolognesi M, Bellazzi R, Morner S, Bermejo JL, Monserrat L, Villard E, Mogensen J, Pinto YM, Charron P, Elliott P, Arbustini E, Katus HA, Meder B. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2015;36:1123-1135.
- **610.** Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, Stolfo D, Haywood ME, Dal Ferro M, Altinier A, Ramani F, Brun F, Cocciolo A, Puggia I, Morea G, McKenna WJ, La Rosa FG, Taylor MRG, Sinagra G, Mestroni L. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2019;74:1480-1490.
- **611.** van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, Duboc D, Rossenbacker T, Heidbuchel H, de Visser M, Crijns HJ, Pinto YM. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? J Mol Med (Berl) 2005:83:79-83.
- **612.** Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. N Engl J Med 2006:354:209-210.
- **613.** Anselme F, Moubarak G, Savoure A, Godin B, Borz B, Drouin-Garraud V, Gay A. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. Heart Rhythm 2013;10:1492-1498.
- **614.** Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, Edvardsen T, Haugaa KH. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. Eur Heart J 2018;39:853-860
- **615.** Becane HM, Bonne G, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Hammouda EH, Urtizberea JA, Lavergne T, Fardeau M, Eymard B, Weber S, Schwartz K, Duboc D. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:1661-1666.
- 616. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandibakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, Stalens C, Sacher F, Babuty D, Trochu JN, Moubarak G, Sawatis K, Porcher R, Laforet P, Fayssoil A, Marijon E, Stojkovic T, Behin A, Leonard-Louis S, Sole G, Labombarda F, Richard P, Metay C, Quijano-Roy S, Dabaj I, Klug D, Vantyghem MC, Chevalier P, Ambrosi P, Salort E, Sadoul N, Waintraub X, Chikhaoui K, Mabo P, Combes N, Maury P, Sellal JM, Tedrow UB, Kalman JM, Vohra J, Androulakis AFA, Zeppenfeld K, Thompson T, Barnerias C, Becane HM, Bieth E, Boccara F, Bennet D, Benker E, Becker B, Bennet B, Benker E, Benker B, Benker E, Benker B, Benke Bonnet D, Bouhour F, Boule S, Brehin AC, Chapon F, Cintas P, Cuisset JM, Davy JM, De Sandre-Giovannoli A, Demurger F, Desguerre I, Dieterich K, Durigneux J, Echaniz-Laguna A, Eschalier R, Ferreiro A, Ferrer X, Francannet C, Fradin M, Gaborit B, Gay A, Hagege A, Isapof A, Jeru I, Juntas Morales R, Lagrue E, Lamblin N, Lascols O, Laugel V, Lazarus A, Leturcq F, Levy N, Magot A, Manel V, Martins R, Mayer M, Mercier S, Meune C, Michaud M, Minot-Myhie MC, Muchir A, Nadaj-Pakleza A, Pereon Y, Petiot P, Petit F, Praline J, Rollin A, Sabouraud P, Sarret C, Schaeffer S, Taithe F, Tard C, Tiffreau V, Toutain A, Vatier C, Walther-Louvier U, Eymard B, Charron P, Vigouroux C, Bonne G, Kumar S, Elliott P, Duboc D. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. Circulation 2019;140:293-302.
- **617.** van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Pilotto A, Pasotti M, Jenkins S, Rowland C, Aslam U, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charnon P, Pinto YM. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers a European cohort study. J Am Coll Cardiol 2012;59:493-500.
- **618.** Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, Waintraub X, Charron P, Rollin A, Richard P, Stevenson WG, Macintyre CJ, Ho CY, Thompson T, Vohra JK, Kalman JM, Zeppenfeld K, Sacher F, Tedrow UB, Lakdawala NK. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. J Am Coll Cardiol 2016;68:2299-2307.
- **619.** Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, Mannarino S, Gambarin F, Favalli V, Grasso M, Agozzino M, Campana C, Gavazzi A, Febo O, Marini M, Landolina M, Mortara A, Piccolo G, Vigano M, Tavazzi L, Arbustini E. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiolaminopathies. J Am Coll Cardiol 2008;52:1250-1260.
- **620.** Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, Haugaa KH. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. Europace 2014;16:563-571.
- **621.** Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C, Rahman S, Hanna MG, Elliott PM. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. Eur J Heart Fail 2010;12:114-121.
- **622.** Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M, Osame M, Tanaka H. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. Circulation 1995;91:955-961.
- **623.** Khambatta S, Nguyen DL, Beckman TJ, Wittich CM. Kearns-Sayre syndrome: a case series of 35 adults and children. Int J Gen Med 2014;7:325-332.
- **624.** Kabunga P, Lau AK, Phan K, Puranik R, Liang C, Davis RL, Sue CM, Sy RW. Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns-Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy. Int J Cardiol 2015;181:303-310.
- **625.** Polak PE, Zijlstra F, Roelandt JR. Indications for pacemaker implantation in the Kearns-Sayre syndrome. Eur Heart J 1989;10:281-282.
- **626.** Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekstrom K, Kandolin R, Simonen P, Mayranpaa M, Vihinen T, Miettinen H, Kaikkonen K, Haataja P, Kerola T, Rissanen TT, Kokkonen J, Alatalo A, Pietila-Effati P, Utriainen S, Kupari M. Outcome of cardiac sarcoidosis presenting with high-grade atrioventricular block. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018;11:e006145.

- **627.** Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, Green M, Yang J, McArdle BA, Davis D, Ohira H, Gollob MH, Leung E, Healey JS, Birnie DH. Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults. J Cardiovasc Electrophysiol 2014;25:875-881.
- **628.** Yoshida Y, Morimoto S, Hiramitsu S, Tsuboi N, Hirayama H, Itoh T. Incidence of cardiac sarcoidosis in Japanese patients with high-degree atrioventricular block. Am Heart J 1997;134:382-386.
- **629.** Mankad P, Mitchell B, Birnie D, Kron J. Cardiac sarcoidosis. Curr Cardiol Rep 2019;21:152.
- **630.** Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. Can J Cardiol 2013;29:1034-1041.
- **631.** Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, Judson MA, Kron J, Mehta D, Cosedis Nielsen J, Patel AR, Ohe T, Raatikainen P, Soejima K. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Heart Rhythm 2014;11:1305-1323
- **632.** Schuller JL, Zipse M, Crawford T, Bogun F, Beshai J, Patel AR, Sweiss NJ, Nguyen DT, Aleong RG, Varosy PD, Weinberger HD, Sauer WH. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with cardiac sarcoidosis. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23:925-929.
- **633.** Kron J, Sauer W, Schuller J, Bogun F, Crawford T, Sarsam S, Rosenfeld L, Mitiku TY, Cooper JM, Mehta D, Greenspon AJ, Ortman M, Delurgio DB, Valadri R, Narasimhan C, Swapna N, Singh JP, Danik S, Markowitz SM, Almquist AK, Krahn AD, Wolfe LG, Feinstein S, Ellenbogen KA. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. Europace 2013;15:347-354.
- **634.** Birnie DH, Sauer WH, Judson MA. Consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Heart 2016:102:411-414.
- **635.** Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, lung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018;39:3165-3241.
- **636.** Tuzcu V, Gul EE, Erdem A, Kamali H, Saritas T, Karadeniz C, Akdeniz C. Cardiac interventions in pregnant patients without fluoroscopy. Pediatr Cardiol 2015;36:1304-1307.
- **637.** Gudal M, Kervancioglu C, Oral D, Gurel T, Erol C, Sonel A. Permanent pacemaker implantation in a pregnant woman with the guidance of ECG and twodimensional echocardiography. Pacing Clin Electrophysiol 1987;10:543-545.
- **638.** Traykov V, Bongiorni MG, Boriani G, Burri H, Costa R, Dagres N, Deharo JC, Epstein LM, Erba PA, Snygg-Martin U, Nielsen JC, Poole JE, Saghy L, Starck C, Strathmore N, Blomstrom-Lundqvist C. Clinical practice and implementation of guidelines for the prevention, diagnosis and management of cardiac implantable electronic device infections: results of a worldwide survey under the auspices of the European Heart Rhythm Association. Europace 2019;21:1270-1279.
- **639.** Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S, People Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverterdefibrillators: results of a large prospective study. Circulation 2007;116:1349-1355.
- **640.** Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. Mayo Clin Proc 2011;86:686-701.
- **641.** Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. Europace 2015;17:767-777.
- **642.** Blomstrom-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG, Poole J, Boriani G, Costa R, Deharo JC, Epstein LM, Saghy L, Snygg-Martin U, Starck C, Tascini C, Strathmore N. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2020;41:2012-2032.
- **643.** de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejao T, Uipe D, Pedrosa AA, Costa R, D'Avila A, Danik SB. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009;2:29-34.
- **644.** Madadi S, Kafi M, Kheirkhah J, Azhari A, Kiarsi M, Mehryar A, Fazelifar A, Alizadehdiz A, Emkanjoo Z, Haghjoo M. Postoperative antibiotic prophylaxis in the prevention of cardiac implantable electronic device infection. Pacing Clin Electrophysiol 2019;42:161-165.
- 645. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, Birnie DH, Manlucu J, Angaran P, Rinne C, Coutu B, Low RA, Essebag V, Morillo C, Redfearn D, Toal S, Becker G, Degrace M, Thibault B, Crystal E, Tung S, LeMaitre J, Sultan O, Bennett M, Bashir J, Ayala-Paredes F, Gervais P, Rioux L, Hemels MEW, Bouwels LHR, van Vlies B, Wang J, Exner DV, Dorian P, Parkash R, Alings M, Connolly SJ. Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT trial. J Am Coll Cardiol 2018;72:3098-3109.
- **646.** Haines DE, Beheiry S, Akar JG, Baker JL, Beinborn D, Beshai JF, Brysiewicz N, Chiu-Man C, Collins KK, Dare M, Fetterly K, Fisher JD, Hongo R, Irefin S, Lopez

- J, Miller JM, Perry JC, Slotwiner DJ, Tomassoni GF, Weiss E. Heart Rhythm Society expert consensus statement on electrophysiology laboratory standards: process, protocols, equipment, personnel, and safety. Heart Rhythm 2014;11:e9-51.
- **647.** Mimoz Ö, Lucet J-C, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, Mercat A, Bouadma L, Lasocki S, Alfandari S, Friggeri A, Wallet F, Allou N, Ruckly S, Balayn D, Lepape A, Timsit J-F. Skin antisepsis with chlorhexidine—alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. Lancet 2015;386:2069-2077.
- **648.** Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, Miller HJ, Awad SS, Crosby CT, Mosier MC, Alsharif A, Berger DH. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. N Engl J Med 2010;362:18-26.
- **649.** Essebag V, Verma A, Healey JS, Krahn AD, Kalfon E, Coutu B, Ayala-Paredes F, Tang AS, Sapp J, Sturmer M, Keren A, Wells GA, Birnie DH, BRUISE CONTROL Investigators. Clinically significant pocket hematoma increases longtermrisk of device infection: BRUISE CONTROL INFECTION Study. J Am Coll Cardiol 2016;67:1300-1308.
- **650.** Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, Simpson CS, Ayala-Paredes F, Coutu B, Leiria TLL, Essebag V, BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. N Engl J Med 2013;368:2084-2093.
- **651.** Malagu M, Trevisan F, Scalone A, Marcantoni L, Sammarco G, Bertini M. Frequency of 'pocket' hematoma in patients receiving vitamin K antagonist and antiplatelet therapy at the time of pacemaker or cardioverter defibrillator implantation (from the POCKET Study). Am J Cardiol 2017;119:1036-1040.
- **652.** Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Ayala-Paredes F, Coutu B, Sumner GL, Becker G, Verma A, Philippon F, Kalfon E, Eikelboom J, Sandhu RK, Nery PB, Lellouche N, Connolly SJ, Sapp J, Essebag V. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). Eur Heart J 2018;39:3973-3979.
- **653.** Kutinsky IB, Jarandilla R, Jewett M, Haines DE. Risk of hematoma complications after device implant in the clopidogrel era. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:312-318.
- **654.** Tompkins C, Cheng A, Dalal D, Brinker JA, Leng CT, Marine JE, Nazarian S, Spragg DD, Sinha S, Halperin H, Tomaselli GF, Berger RD, Calkins H, Henrikson CA. Dual antiplatelet therapy and heparin 'bridging' significantly increase the risk of bleeding complications after pacemaker or implantable cardioverter-defibirillator device implantation. J Am Coll Cardiol 2010;55:2376-2382.
- **655.** Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines, ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018;39:213-260.
- 656. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, Lettieri C, Lettino M, Piccaluga E, Savonitto S, Trabattoni D, Capodanno D, Buffoli F, Parolari A, Dionigi G, Boni L, Biglioli F, Valdatta L, Droghetti A, Bozzani A, Setacci C, Ravelli P, Crescini C, Staurenghi G, Scarone P, Francetti L, D'Angelo F, Gadda F, Comel A, Salvi L, Lorini L, Antonelli M, Bovenzi F, Cremonesi A, Angiolillo DJ, Guagliumi G, Italian Society of Invasive Cardiology, Italian Association of Hospital Cardiologists, Italian Society for Cardiac Surgery, Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery, Italian Association of Hospital Surgeons, Italian Society of Surgery, Italian Society of Anaesthesia, Intensive Care Medicine, Lombard Society of Surgery, Italian Society of Maxillofacial Surgery, Italian Society of Reconstructive Plastic Surgery and Aesthetics, Italian Society of Thoracic Surgeons, Italian Society of Urology, Italian Society of Orthopaedics and Traumatology, Italian Society of Periodontology, Italian Federation of Scientific Societies of Digestive System Diseases Lombardia, Association of Obstetricians Gynaecologists Italian Hospital Lombardia, Society of Ophthalmology Lombardia. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. EuroIntervention 2014;10:38-46.
- **657.** Essebag V, Healey JS, Joza J, Nery PB, Kalfon E, Leiria TLL, Verma A, Ayala-Paredes F, Coutu B, Sumner GL, Becker G, Philippon F, Eikelboom J, Sandhu RK, Sapp J, Leather R, Yung D, Thibault B, Simpson CS, Ahmad K, Toal S, Sturner M, Kavanagh K, Crystal E, Wells GA, Krahn AD, Birnie DH. Effect of direct oral anticoagulants, warfarin, and antiplatelet agents on risk of device pocket hematoma: combined analysis of BRUISE CONTROL 1 and 2. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e007545.
- **658.** Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Pneumothorax in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28 860 Danish patients. Europace 2012;14:1132-1138.
- **659.** Liu P, Zhou Y-F, Yang P, Gao Y-S, Zhao G-R, Ren S-Y, Li X-L. Optimized axillary vein technique versus subclavian vein technique in cardiovascular implantable electronic device implantation. Chin Med J 2016;129:2647-2651.
- **660.** Liccardo M, Nocerino P, Gaia S, Ciardiello C. Efficacy of ultrasound-guided axillary/subclavian venous approaches for pacemaker and defibrillator lead implantation: a randomized study. J Interv Card Electrophysiol 2018;51:153-160.
- 661. Chan NY, Kwong NP, Cheong AP. Venous access and long-term pacemak-

- er lead failure: comparing contrast-guided axillary vein puncture with subclavian puncture and cephalic cutdown. Europace 2017;19:1193-1197.
- **662.** Deharo JC, Bongiorni MG, Rozkovec A, Bracke F, Defaye P, Fernandez-Lozano I, Golzio PG, Hansky B, Kennergren C, Manolis AS, Mitkowski P, Platou ES, Love C, Wilkoff B. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. Europace 2012;14:124-134.
- **663.** Migliore F, Zorzi A, Bertaglia E, Leoni L, Siciliano M, De Lazzari M, Ignatiuk B, Veronese M, Verlato R, Tarantini G, Iliceto S, Corrado D. Incidence, management, and prevention of right ventricular perforation by pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads. Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:1602-1609.
- **664.** Segreti L, Di Cori A, Soldati E, Zucchelli G, Viani S, Paperini L, De Lucia R, Coluccia G, Valsecchi S, Bongiorni MG. Major predictors of fibrous adherences in transvenous implantable cardioverter-defibrillator lead extraction. Heart Rhythm 2014;11:2196-2201.
- **665.** Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP, Chin HMS, Jubb S, Lent E, Gamble J, Foley PWX, Betts TR, Rinaldi CA, Herring N. Cardiac resynchronization therapy delivered via a multipolar left ventricular lead is associated with reduced mortality and elimination of phrenic nerve stimulation: long-term follow-up from a multicenter registry. J Cardiovasc Electrophysiol 2015;26:540-546.
- **666.** Forleo ĞB, Ďi Biase L, Panattoni Ġ, Mantica M, Parisi Q, Martino A, Pappalardo A, Sergi D, Tesauro M, Papavasileiou LP, Santini L, Calò L, Tondo C, Natale A, Romeo F. Improved implant and postoperative lead performance in CRT-D patients implanted with a quadripolar left ventricular lead. A 6-month follow-up analysis from a multicenter prospective comparative study. J Interv Card Electrophysiol 2015;42:59-66.
- **667.** Jackson KP, Faerestrand S, Philippon F, Yee R, Kong MH, Kloppe A, Bongiorni MG, Lee SF, Canby RC, Pouliot E, van Ginneken MME, Crossley GH. Performance of a novel active fixation quadripolar left ventricular lead for cardiac resynchronization therapy: Attain Stability Quad Clinical Study results. J Cardiovasc Electrophysiol 2020;31:1147-1154.
- **668.** Ziacchi M, Diemberger I, Corzani A, Martignani C, Mazzotti A, Massaro G, Valzania C, Rapezzi C, Boriani G, Biffi M. Cardiac resynchronization therapy: a comparison among left ventricular bipolar, quadripolar and active fixation leads. Sci Rep 2018;8:13262.
- **669.** Ziacchi M, Giannola G, Lunati M, Infusino T, Luzzi G, Rordorf R, Pecora D, Bongiorni MG, De Ruvo E, Biffi M. Bipolar active fixation left ventricular lead or quadripolar passive fixation lead? An Italian multicenter experience. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2019;20:192-200.
- **670.** Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Europace 2012;14:81-91.
- **671.** Ng ACT, Allman C, Vidaic J, Tie H, Hopkins AP, Leung DY. Long-term impact of right ventricular septal versus apical pacing on left ventricular synchrony and function in patients with second- or third-degree heart block. Am J Cardiol 2009:103:1096-1101.
- **672.** Hattori M, Naruse Y, Oginosawa Y, Matsue Y, Hanaki Y, Kowase S, Kurosaki K, Mizukami A, Kohno R, Abe H, Aonuma K, Nogami A. Prognostic impact of lead tip position confirmed via computed tomography in patients with right ventricular septal pacing. Heart Rhythm 2019;16:921-927.
- **673.** Domenichini G, Sunthorn H, Fleury E, Foulkes H, Stettler C, Burri H. Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: a prospective, randomized study. Eur J Intern Med 2012;23:621-627.
- **674.** Mahapatra S, Bybee KA, Bunch TJ, Espinosa RE, Sinak LJ, McGoon MD, Hayes DL. Incidence and predictors of cardiac perforation after permanent pacemaker placement. Heart Rhythm 2005;2:907-911.
- **675.** Biffi M, de Zan G, Massaro G, Angeletti A, Martignani C, Boriani G, Diemberger I, Ziacchi M. Is ventricular sensing always right, when it is left? Clin Cardiol 2018;41:1238-1245.
- **676.** Burri H, Muller H, Kobza R, Sticherling C, Ammann P, Zerlik H, Stettler C, Klersy C, Prinzen F, Auricchio A. Rlght VErsus Left Apical transvenous pacing for bradycardia: results of the RIVELA randomized study. Indian Pacing Electrophysiol J 2017;17:171-175.
- **677.** Tanabe K, Kotoda M, Nakashige D, Mitsui K, Ikemoto K, Matsukawa T. Sudden onset pacemaker-induced diaphragmatic twitching during general anesthesia. JA Clin Rep 2019;5:36.
- **678.** Khan AA, Nash A, Ring NJ, Marshall AJ. Right hemidiaphragmatic twitching: a complication of bipolar atrial pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:1732-1733.
- **679.** Shali S, Su Y, Ge J. Interatrial septal pacing to suppress atrial fibrillation in patients with dual chamber pacemakers: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Cardiol 2016;219:421-427.
- **680.** Zhang L, Jiang H, Wang W, Bai J, Liang Y, Su Y, Ge J. Interatrial septum versus right atrial appendage pacing for prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Herz 2018;43:438-446.
- **681.** Magnusson P, Wennstrom L, Kastberg R, Liv P. Placement Of Cardiac PacemaKEr Trial (POCKET)–rationale and design: a randomized controlled trial. Heart Int 2017;12:e8-e11.
- **682.** Gold MR, Peters RW, Johnson JW, Shorofsky SR. Complications associated with pectoral cardioverter-defibrillator implantation: comparison of subcutaneous and submuscular approaches. J Am Coll Cardiol 1996;28:1278-1282.
- **683.** Lakshmanadoss U, Nuanez B, Kutinsky I, Khalid R, Haines DE, Wong WS. Incidence of pocket infection postcardiac device implantation using an-

- tibiotic versus saline solution for pocket irrigation. Pacing Clin Electrophysiol 2016;39:978-984.
- **684.** Mueller TC, Loos M, Haller B, Mihaljevic AL, Nitsche U, Wilhelm D, Friess H, Kleeff J, Bader FG. Intra-operative wound irrigation to reduce surgical site infections after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Langenbeck's Arch Surg 2015;400:167-181.
- **685.** Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, Corey R, Poole JE, Schloss E, Gallastegui J, Pickett RA, Evonich R, Philippon F, McComb JM, Roark SF, Sorrentino D, Sholevar D, Cronin E, Berman B, Riggio D, Biffi M, Khan H, Silver MT, Collier J, Eldadah Z, Wright DJ, Lande JD, Lexcen DR, Cheng A, Wilkoff BL, WRAP-IT Investigators. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. N Engl J Med 2019;380:1895-1905.
- **686.** Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, Isaaz K, Touboul P. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. Circulation 1998;97:1796-1801.
- **687.** Leyva F, Zegard A, Qiu T, Acquaye E, Ferrante G, Walton J, Marshall H. Cardiac resynchronization therapy using quadripolar versus non-quadripolar left ventricular leads programmed to biventricular pacing with single-site left ventricular pacing: impact on survival and heart failure hospitalization. J Am Heart Assoc 2017;6:e007026.
- **688.** Henrikson CA, Sohail MR, Acosta H, Johnson EE, Rosenthal L, Pachulski R, Dan D, Paladino W, Khairallah FS, Gleed K, Hanna I, Cheng A, Lexcen DR, Simons GR. Antibacterial envelope is associated with low infection rates after implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy device replacement: results of the Citadel and Centurion studies. JACC Clin Electrophysiol 2017;3:1158-1167.
- **689.** Ghanbari H, Phard WS, Al-Ameri H, Latchamsetty R, Jongnarngsin K, Crawford T, Good E, Chugh A, Oral H, Bogun F, Morady F, Pelosi F Jr. Meta-analysis of safety and efficacy of uninterrupted warfarin compared to heparin-based bridging therapy during implantation of cardiac rhythm devices. Am J Cardiol 2012;110:1482-1488.
- **690.** Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, de Cock CC, Hendriks T, Doevendans PA, Moons KG. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. Heart Rhythm 2012;9:728-735.
- **691.** Koneru JN, Jones PW, Hammill EF, Wold N, Ellenbogen KA. Risk factors and temporal trends of complications associated with transvenous implantable cardiac defibrillator leads. J Am Heart Assoc 2018;7:e007691.
- **692.** Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, Camunas JL, Love JC, Hadjis TA, Lee KL, Lamas GA. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. Am J Cardiol 2003;92:740-741.
- **693.** Parsonnet V, Bernstein AD, Lindsay B. Pacemaker-implantation complication rates: an analysis of some contributing factors. J Am Coll Cardiol 1989;13:917-921.
- **694.** Ranasinghe I, Labrosciano C, Horton D, Ganesan A, Curtis JP, Krumholz HM, McGavigan A, Hossain S, Air T, Hariharaputhiran S. Institutional variation in quality of cardiovascular implantable electronic device implantation: a cohort study. Ann Intern Med 2019;171:309-317.
- **695.** Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, Gottipaty V, Shinn T, Dan D, Feldman LA, Seide H, Winston SA, Gallagher JJ, Langberg JJ, Mitchell K, Holcomb R, REPLACE Registry Investigators. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. Circulation 2010;122:1553-1561.
- **696.** Biffi M, Ammendola E, Menardi E, Parisi Q, Narducci ML, De Filippo P, Manzo M, Stabile G, Potenza DR, Zanon F, Quartieri F, Rillo M, Saporito D, Zaca V, Berisso MZ, Bertini M, Tumietto F, Malacrida M, Diemberger I. Real-life outcome of implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization defibrillator replacement/upgrade in a contemporary population: observations from the multicentre DECODE registry. Europace 2019;21:1527-1536.
- **697.** Hosseini SM, Moazzami K, Rozen G, Vaid J, Saleh A, Heist KE, Vangel M, Ruskin JN. Utilization and in-hospital complications of cardiac resynchronization therapy: trends in the United States from 2003 to 2013. Eur Heart J 2017;38:2122-2128.
- **698.** Zeitler EP, Patel D, Hasselblad V, Sanders GD, Al-Khatib SM. Complications from prophylactic replacement of cardiac implantable electronic device generators in response to United States Food and Drug Administration recall: a systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm 2015;12:1558-1564.
- **699.** Nowak B, Tasche K, Barnewold L, Heller G, Schmidt B, Bordignon S, Chun KR, Furnkranz A, Mehta RH. Association between hospital procedure volume and early complications after pacemaker implantation: results from a large, unselected, contemporary cohort of the German nationwide obligatory external quality assurance programme. Europace 2015;17:787-793.
- **700.** van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJ, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2011;58:995-1000.
- **701.** Wiegand UK, Bode F, Bonnemeier H, Eberhard F, Schlei M, Peters W. Longterm complication rates in ventricular, single lead VDD, and dual chamber pacing. Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:1961-1969.
- **702.** Olsen T, Jorgensen OD, Nielsen JC, Thogersen AM, Philbert BT, Johansen JB. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982-2018). Eur Heart J 2019;40:1862-1869.
- **703.** Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, Pavri BB, Kurtz SM. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable

- cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. J Am Coll Cardiol 2011:58:1001-1006.
- **704.** Rennert-May E, Chew D, Lu S, Chu A, Kuriachan V, Somayaji R. Epidemiology of cardiac implantable electronic device infections in the United States: a population-based cohort study. Heart Rhythm 2020;17:1125-1131.
- **705.** Ozcan C, Raunso J, Lamberts M, Kober L, Lindhardt TB, Bruun NE, Laursen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Infective endocarditis and risk of death after cardiac implantable electronic device implantation: a nation-wide cohort study. Europace 2017;19:1007-1014.
- **706.** Dai M, Cai C, Vaibhav V, Sohail MR, Hayes DL, Hodge DO, Tian Y, Asirvatham R, Cochuyt JJ, Huang C, Friedman PA, Cha YM. Trends of cardiovascular implantable electronic device infection in 3 decades: a population-based study. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:1071-1080.
- **707.** Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, Luzzi G, Nacci F, Anaclerio M, Favale S. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy. Europace 2013;15:531-540.
- **708.** Sohail MR, Henrikson CA, Braid-Forbes MJ, Forbes KF, Lerner DJ. Mortality and cost associated with cardiovascular implantable electronic device infections. Arch Intern Med 2011;171:1821-1828.
- **709.** Cantillon DJ, Dukkipati SR, Ip JH, Exner DV, Niazi IK, Banker RS, Rashtian M, Plunkitt K, Tomassoni GF, Nabutovsky Y, Davis KJ, Reddy VY. Comparative study of acute and mid-term complications with leadless and transvenous cardiac pacemakers. Heart Rhythm 2018;15:1023-1030.
- 710. Chahine J, Baranowski B, Tarakji K, Gad MM, Saliba W, Rickard J, Cantillon DJ, Diab M, Kanj M, Callahan T, Dresing T, Bhargava M, Chung M, Niebauer MJ, Varma N, Tchou P, Wilkoff BL, Wazni O, Hussein AA. Cardiac venous injuries: procedural profiles and outcomes during left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm 2020;17:1298-1303.
- **711.** Seifert M, Schau T, Moeller V, Neuss M, Meyhoefer J, Butter C. Influence of pacing configurations, body mass index, and position of coronary sinus lead on frequency of phrenic nerve stimulation and pacing thresholds under cardiac resynchronization therapy. Europace 2010;12:961-967.
- **712.** Biffi M, Moschini C, Bertini M, Saporito D, Ziacchi M, Diemberger I, Valzania C, Domenichini G, Cervi E, Martignani C, Sangiorgi D, Branzi A, Boriani G. Phrenic stimulation: a challenge for cardiac resynchronization therapy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009;2:402-410.
- **713.** Rijal S, Wolfe J, Rattan R, Durrani A, Althouse AD, Marroquin OC, Jain S, Mulukutla S, Saba S. Lead related complications in quadripolar versus bipolar left ventricular leads. Indian Pacing Electrophysiol J 2017;17:3-7.
- **714.** Nichols CI, Vose JG. Incidence of bleeding-related complications during primary implantation and replacement of cardiac implantable electronic devices. J Am Heart Assoc 2017;6:e004263.
- **715.** Wiegand UKH, LeJeune D, Boguschewski F, Bonnemeier H, Eberhardt F, Schunkert H, Bode F. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/anticoagulation therapy. Chest 2004;126:1177-1186
- **716.** Van De Heyning CM, Elbarasi E, Masiero S, Brambatti M, Ghazal S, Al-Maashani S, Capucci A, Leong D, Shivalkar B, Saenen JB, Miljoen HP, Morillo CA, Divarakarmenon S, Amit G, Ribas S, Baiocco E, Maolo A, Romandini A, Maffei S, Connolly SJ, Healey JS, Dokainish H. Prospective study of tricuspid regurgitation associated with permanent leads after cardiac rhythm device implantation. Can J Cardiol 2019;35:389-395.
- **717.** Cho MS, Kim J, Lee JB, Nam GB, Choi KJ, Kim YH. Incidence and predictors of moderate to severe tricuspid regurgitation after dual-chamber pacemaker implantation. Pacing Clin Electrophysiol 2019;42:85-92.
- **718.** Lee RC, Friedman SE, Kono AT, Greenberg ML, Palac RT. Tricuspid regurgitation following implantation of endocardial leads: incidence and predictors. Pacing Clin Electrophysiol 2015;38:1267-1274.
- 719. Link MS, Hellkamp AS, Estes NA 3rd, Orav EJ, Ellenbogen KA, Ibrahim B, Greenspon A, Rizo-Patron C, Goldman L, Lee KL, Lamas GA, MOST Study Investigators. High incidence of pacemaker syndrome in patients with sinus node dysfunction treated with ventricular-based pacing in the Mode Selection Trial (MOST). J Am Coll Cardiol 2004;43:2066-2071.
- **720.** van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, Schalij MJ, Meinders AE, Huisman MV. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:1258-1262.
- **721.** Da Costa SSdC, Scalabrini Neto A, Costa R, Caldas JG, Martinelli Filho M. Incidence and risk factors of upper extremity deep vein lesions after permanent transvenous pacemaker implant: a 6-month follow-up prospective study. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25:1301-1306.
- **722.** Ascoeta MS, Marijon E, Defaye P, Klug D, Beganton F, Perier M-C, Gras D, Algalarrondo V, Deharo J-C, Leclercq C, Fauchier L, Babuty D, Bordachar P, Sadoul N, Boveda S, Piot O, DAI-PP Investigators. Impact of early complications on outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. Heart Rhythm 2016;13:1045-1051.
- **723.** Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, Brown PP, Becker ER, Culler SD, Simon AW. The frequency and incremental cost of major complications among Medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. J Am Coll Cardiol 2006;47:2493-2497.
- **724.** Sridhar AR, Yarlagadda V, Yeruva MR, Kanmanthareddy A, Vallakati A, Dawn B, Lakkireddy D. Impact of haematoma after pacemaker and CRT device implantation on hospitalization costs, length of stay, and mortality: a population-based study. Europace 2015;17:1548-1554.

- **725.** Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, lung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 2015;36:3075-3128.
- **726.** Clementy N, Carion PL, Leotoing L, Lamarsalle L, Wilquin-Bequet F, Brown B, Verhees KJP, Fernandes J, Deharo JC. Infections and associated costs following cardiovascular implantable electronic device implantations: a nationwide cohort study. Europace 2018;20:1974-1980.
- **727.** Rattanawong P, Kewcharoen J, Mekraksakit P, Mekritthikrai R, Prasitlumkum N, Vutthikraivit W, Putthapiban P, Dworkin J. Device infections in implantable cardioverter defibrillators versus permanent pacemakers: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2019;30:1053-1065. **728.** Prutkin JM, Reynolds MR, Bao H, Curtis JP, Al-Khatib SM, Aggarwal S,
- **728.** Prutkin JM, Reynolds MR, Bao H, Curtis JP, Al-Khatib SM, Aggarwal S, Uslan DZ. Rates of and factors associated with infection in 200 909 Medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the National Cardiovascular Data Registry. Circulation 2014;130:1037-1043.
- **729.** Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. Arch Intern Med 2007;167:669-675.
- **730.** Chang JD, Manning WJ, Ebrille E, Zimetbaum PJ. Tricuspid valve dysfunction following pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation. J Am Coll Cardiol 2017;69:2331-2341.
- **731.** Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on longterm survival. J Am Coll Cardiol 2004;43:405-409.
- **732.** Hoke U, Auger D, Thijssen J, Wolterbeek R, van der Velde ET, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Significant lead-induced tricuspid regurgitation is associated with poor prognosis at long-term follow-up. Heart 2014;100:960-968.
- **733.** Mutlak D, Aronson D, Lessick J, Reisner SA, Dabbah S, Agmon Y. Functional tricuspid regurgitation in patients with pulmonary hypertension: is pulmonary artery pressure the only determinant of regurgitation severity? Chest 2009:135:115-121.
- **734.** Schleifer JW, Pislaru SV, Lin G, Powell BD, Espinosa R, Koestler C, Thome T, Polk L, Li Z, Asirvatham SJ, Cha YM. Effect of ventricular pacing lead position on tricuspid regurgitation: a randomized prospective trial. Heart Rhythm 2018;15:1009-1016.
- **735.** Cheng Y, Gao H, Tang L, Li J, Yao L. Clinical utility of three-dimensional echocardiography in the evaluation of tricuspid regurgitation induced by implantable device leads. Echocardiography 2016;33:1689-1696.
- **736.** Beurskens NEG, Tjong FVY, de Bruin-Bon RHA, Dasselaar KJ, Kuijt WJ, Wilde AAM, Knops RE. Impact of leadless pacemaker therapy on cardiac and atrioventricular valve function through 12 months of follow-up. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019;12:e007124.
- **737.** Addetia K, Harb SC, Hahn RT, Kapadia S, Lang RM. Cardiac implantable electronic device lead-induced tricuspid regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging 2019:12:622-636.
- 738. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topilsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol 2019;74:2998-3008.
- **739.** Auricchio A, Gasparini M, Linde C, Dobreanu D, Cano O, Sterlinski M, Bogale N, Stellbrink C, Refaat MM, Blomstrom-Lundqvist C, Lober C, Dickstein K, Normand C. Sex-related procedural aspects and complications in CRT Survey II: a multicenter European experience in 11,088 patients. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:1048-1058.
- **740.** Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. Milbank Q 1996;74:511-544.
- **741.** Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33:2692-2699.
- **742.** Gallagher C, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P, Hendriks JML. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Heart 2017;103:1947-1953.
- **743.** Wijtvliet E, Tieleman RG, van Gelder IC, Pluymaekers N, Rienstra M, Folkeringa RJ, Bronzwaer P, Elvan A, Elders J, Tukkie R, Luermans J, Van Asselt A, Van Kuijk SMJ, Tijssen JG, Crijns H, RACE Investigators. Nurse-led vs. usual-care for atrial fibrillation. Eur Heart J 2020;41:634-641.
- **744.** Russo RJ, Costa HS, Silva PD, Anderson JL, Arshad A, Biederman RW, Boyle NG, Frabizzio JV, Birgersdotter-Green U, Higgins SL, Lampert R, Machado CE, Martin ET, Rivard AL, Rubenstein JC, Schaerf RH, Schwartz JD, Shah DJ, Tomassoni GF, Tominaga GT, Tonkin AE, Uretsky S, Wolff SD. Assessing the risks

- associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. N Engl J Med 2017:376:755-764.
- **745.** Indik JH, Gimbel JR, Abe H, Alkmim-Teixeira R, Birgersdotter-Green U, Clarke GD, Dickfeld TL, Froelich JW, Grant J, Hayes DL, Heidbuchel H, Idriss SF, Kanal E, Lampert R, Machado CE, Mandrola JM, Nazarian S, Patton KK, Rozner MA, Russo RJ, Shen WK, Shinbane JS, Teo WS, Uribe W, Verma A, Wilkoff BL, Woodard PK. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. Heart Rhythm 2017;14:e97-e153.
- **746.** Nazarian S, Hansford R, Rahsepar AA, Weltin V, McVeigh D, Gucuk Ipek E, Kwan A, Berger RD, Calkins H, Lardo AC, Kraut MA, Kamel IR, Zimmerman SL, Halperin HR. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac devices. N Engl J Med 2017;377:2555-2564.
- **747.** Balmer C, Gass M, Dave H, Duru F, Luechinger R. Magnetic resonance imaging of patients with epicardial leads: in vitro evaluation of temperature changes at the lead tip. J Interv Card Electrophysiol 2019;56:321-326.
- **748.** Higgins JV, Gard JJ, Sheldon SH, Espinosa RE, Wood CP, Felmlee JP, Cha YM, Asirvatham SJ, Dalzell C, Acker N, Watson RE Jr, Friedman PA. Safety and outcomes of magnetic resonance imaging in patients with abandoned pacemaker and defibrillator leads. Pacing Clin Electrophysiol 2014;37:1284-1290.
- **749.** Padmanabhan D, Kella DK, Mehta R, Kapa S, Deshmukh A, Mulpuru S, Jaffe AS, Felmlee JP, Jondal ML, Dalzell CM, Asirvatham SJ, Cha YM, Watson RE Jr, Friedman PA. Safety of magnetic resonance imaging in patients with legacy pacemakers and defibrillators and abandoned leads. Heart Rhythm 2018;15:228-233.
- **750.** Horwood L, Attili A, Luba F, Ibrahim EH, Parmar H, Stojanovska J, Gadoth-Goodman S, Fette C, Oral H, Bogun F. Magnetic resonance imaging in patients with cardiac implanted electronic devices: focus on contraindications to magnetic resonance imaging protocols. Europace 2017;19:812-817.
- **751.** Vuorinen AM, Pakarinen S, Jaakkola I, Holmstrom M, Kivisto S, Kaasalainen T. Clinical experience of magnetic resonance imaging in patients with cardiac pacing devices: unrestricted patient population. Acta Radiol 2019;60:1414-1421.
- **752.** Pulver AF, Puchalski MD, Bradley DJ, Minich LL, Su JT, Saarel EV, Whitaker P, Etheridge SP. Safety and imaging quality of MRI in pediatric and adult congenital heart disease patients with pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 2009:32:450-456.
- **753.** Wilkoff BL, Bello D, Taborsky M, Vymazal J, Kanal E, Heuer H, Hecking K, Johnson WB, Young W, Ramza B, Akhtar N, Kuepper B, Hunold P, Luechinger R, Puererfellner H, Duru F, Gotte MJ, Sutton R, Sommer T, EnRhythm MRI SureScan Pacing System Study Investigators. Magnetic resonance imaging in patients with a pacemaker system designed for the magnetic resonance environment. Heart Rhythm 2011:8:65-73.
- **754.** Shenthar J, Milasinovic G, Al Fagih A, Gotte M, Engel G, Wolff S, Tse HF, Herr J, Carrithers J, Cerkvenik J, Nahle CP. MRI scanning in patients with new and existing CapSureFix Novus 5076 pacemaker leads: randomized trial results. Heart Rhythm 2015;12:759-765.
- **755.** Gimbel JR, Bello D, Schmitt M, Merkely B, Schwitter J, Hayes DL, Sommer T, Schloss EJ, Chang Y, Willey S, Kanal E. Randomized trial of pacemaker and lead system for safe scanning at 1.5 Tesla. Heart Rhythm 2013;10:685-691.
- **756.** Homsi R, Mellert F, Luechinger R, Thomas D, Doerner J, Luetkens J, Schild HH, Naehle CP. Safety and feasibility of magnetic resonance imaging of the brain at 1.5 Tesla in patients with temporary transmyocardial pacing leads. Thorac Cardiovasc Surg 2019;67:86-91.
- **757.** Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thogersen AM, Johansen MB, Madsen LB, Riahi S. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. Pacing Clin Electrophysiol 2015;38:343-356.
- **758.** Harms W, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Krug D, Piroth MD, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R, Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences. Strahlenther Onkol 2016;192:199-208.
- **759.** Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, Catanzariti D, Jereczek-Fossa BA, Stasi M, Russi E, Boriani G. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radio-therapy: a consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). Int J Cardiol 2018;255:175-183.
- **760.** Grant JD, Jensen GL, Tang C, Pollard JM, Kry SF, Krishnan S, Dougherty AH, Gomez DR, Rozner MA. Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices: clinical incidence and predictors. JAMA Oncol 2015;1:624-632.
- **761.** Zaremba T, Jakobsen AR, Søgaard M, Thøgersen AM, Riahi S. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. Europace 2016;18:479-491.
- **762.** Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, Maas AJ, Uiterwaal GJ, van der Borden AJ, Ploegmakers MM, van Erven L, Dutch Society of Radiotherapy Oncology. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NVRO). Radiat Oncol 2012;7:198.
- **763.** Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, Sheu T, Chang JY, Memon N, Mohan R, Rozner MA, Dougherty AH. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:570-575.

- **764.** Tjong FVY, de Ruijter UW, Beurskens NEG, Knops RE. A comprehensive scoping review on transvenous temporary pacing therapy. Neth Heart J 2019;27:462-473.
- **765.** Hynes JK, Holmes DR Jr, Harrison CE. Five-year experience with temporary pacemaker therapy in the coronary care unit. Mayo Clin Proc 1983;58:122-126. **766.** Ferri LA, Farina A, Lenatti L, Ruffa F, Tiberti G, Piatti L, Savonitto S. Emergent transvenous cardiac pacing using ultrasound guidance: a prospective study versus the standard fluoroscopy-guided procedure. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2016:5:125-129.
- **767.** Lang R, David D, Klein HO, Di Segni E, Libhaber C, Sareli P, Kaplinsky E. The use of the balloon-tipped floating catheter in temporary transvenous cardiac pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1981;4:491-496.
- **768.** Ferguson JD, Banning AP, Bashir Y. Randomised trial of temporary cardiac pacing with semirigid and balloon-flotation electrode catheters. Lancet 1997;349:1883.
- **769.** Austin JL, Preis LK, Crampton RS, Beller GA, Martin RP. Analysis of pace-maker malfunction and complications of temporary pacing in the coronary care unit. Am J Cardiol 1982;49:301-306.
- **770.** Hill PE. Complications of permanent transvenous cardiac pacing: a 14-year review of all transvenous pacemakers inserted at one community hospital. Pacing Clin Electrophysiol 1987;10:564-570.
- **771.** Murphy JJ. Current practice and complications of temporary transvenous cardiac pacing. BMJ 1996;312:1134.
- **772.** Bjornstad CC, Gjertsen E, Thorup F, Gundersen T, Tobiasson K, Otterstad JE. Temporary cardiac pacemaker treatment in five Norwegian regional hospitals. Scand Cardiovasc J 2012;46:137-143.
- **773.** Lopez Ayerbe J, Villuendas Sabate R, Garcia Garcia C, Rodriguez Leor O, Gomez Perez M, Curos Abadal A, Serra Flores J, Larrousse E, Valle V. [Temporary pacemakers: current use and complications]. Rev Esp Cardiol 2004;57:1045-1052
- **774.** Ng ACC, Lau JK, Chow V, Adikari D, Brieger D, Kritharides L. Outcomes of 4838 patients requiring temporary transvenous cardiac pacing: a statewide cohort study. Int J Cardiol 2018;271:98-104.
- **775.** Metkus TS, Schulman SP, Marine JE, Eid SM. Complications and outcomes of temporary transvenous pacing: an analysis of >360,000 patients from the National Inpatient Sample. Chest 2019;155:749-757.
- **776.** Lever N, Ferguson JD, Bashir Y, Channon KM. Prolonged temporary cardiac pacing using subcutaneous tunnelled active-fixation permanent pacing leads. Heart 2003;89:209-210.
- **777.** Rastan AJ, Doll N, Walther T, Mohr FW. Pacemaker dependent patients with device infection—a modified approach. Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:1116-1118.
- **778.** Zei PC, Eckart RE, Epstein LM. Modified temporary cardiac pacing using transvenous active fixation leads and external re-sterilized pulse generators. J Am Coll Cardiol 2006;47:1487-1489.
- **779.** Kawata H, Pretorius V, Phan H, Mulpuru S, Gadiyaram V, Patel J, Steltzner D, Krummen D, Feld G, Birgersdotter-Green U. Utility and safety of temporary pacing using active fixation leads and externalized re-usable permanent pacemakers after lead extraction. Europace 2013;15:1287-1291.
- **780.** Timothy PR, Rodeman BJ. Temporary pacemakers in critically ill patients: assessment and management strategies. AACN Clin Issues 2004;15:305-325.
- **781.** Abd Elaziz ME, Allama AM. Temporary epicardial pacing after valve replacement: incidence and predictors. Heart Surg Forum 2018;21:E049-E053.
- **782.** Lazarescu C, Mertes PM, Longrois D. [Temporary epicardial pacing following cardiac surgery: practical aspects]. Ann Fr Anesth Reanim 2013;32:592-601.
- **783.** Bektas F, Soyuncu S. The efficacy of transcutaneous cardiac pacing in ED. Am J Emerg Med 2016;34:2090-2093.
- **784.** Quast ABE, Beurskens NEG, Ebner A, Wasley R, Vehmeijer JT, Marcovecchio A, Sanghera R, Knops RE, Burke MC. Feasibility of an entirely extracardiac, minimally invasive, temporary pacing system. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019:12:e007182.
- **785.** Sherbino J, Verbeek PR, MacDonald RD, Sawadsky BV, McDonald AC, Morrison LJ. Prehospital transcutaneous cardiac pacing for symptomatic bradycardia or bradyasystolic cardiac arrest: a systematic review. Resuscitation 2006;70:193-200.
- **786.** American Society of Anesthesiologists. Practice advisory for the perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices: pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices. Anesthesiology 2011;114:247-261.
- **787.** Crossley GH, Poole JE, Rozner MA, Asirvatham SJ, Cheng A, Chung MK, Ferguson TB, Gallagher JD, Gold MR, Hoyt RH, Irefin S, Kusumoto FM, Moorman LP, Thompson A. The Heart Rhythm Society (HRS)/American Society of Anesthesiologists (ASA) Expert Consensus Statement on the perioperative management of patients with implantable defibrillators, pacemakers and arrhythmia monitors: facilities and patient management this document was developed as a joint project with the American Society of Anesthesiologists (ASA), and in collaboration with the American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Heart Rhythm 2011;8:1114-1154.
- **788.** Healey JS, Merchant R, Simpson C, Tang T, Beardsall M, Tung S, Fraser JA, Long L, van Vlymen JM, Manninen P, Ralley F, Venkatraghavan L, Yee R, Prasloski B, Sanatani S, Philippon F, Canadian Cardiovascular Society, Canadian Anesthesiologists' Society, Canadian Heart Rhythm Society. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Anesthesiologists' Society/Canadian Heart Rhythm

- Society joint position statement on the perioperative management of patients with implanted pacemakers, defibrillators, and neurostimulating devices. Can J Cardiol 2012;28:141-151.
- **789.** Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, Dan GA, Genovesi S, Israel C, Joung B, Kalarus Z, Lampert R, Malavasi VL, Mansourati J, Mont L, Potpara T, Thornton A, Lip GYH, ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace 2019;21:7-8.
- **790.** Schulman PM, Treggiari MM, Yanez ND, Henrikson CA, Jessel PM, Dewland TA, Merkel MJ, Sera V, Harukuni I, Anderson RB, Kahl E, Bingham A, Alkayed N, Stecker EC. Electromagnetic interference with protocolized electrosurgery dispersive electrode positioning in patients with implantable cardioverter defibrillators. Anesthesiology 2019;130:530-540.
- **791.** Gifford J, Larimer K, Thomas C, May P. ICD-ON Registry for perioperative management of CIEDs: most require no change. Pacing Clin Electrophysiol 2017;40:128-134.
- **792.** Heidbuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, Hoffmann E, Biffi A, Delise P, Blomstrom-Lundqvist C, Vanhees L, Ivarhoff P, Dorwarth U, Pelliccia A, Study Group on Sports Cardiology of the European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: supraventricular arrhythmias and pacemakers. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:475-484.
- **793.** Lampert R. Managing with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Circulation 2013;128:1576-1585.
- **794.** Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, Biffi A, Borjesson M, Carre F, Corrado D, Delise P, Dorwarth U, Hirth A, Heidbuchel H, Hoffmann E, Mellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop N, Pisani A, Solberg EE, van-Buuren F, Vanhees L, Blomstrom-Lundqvist C, Deligiannis A, Dugmore D, Glikson M, Hoff Pl, Hoffmann A, Hoffmann E, Horstkotte D, Nordrehaug JE, Oudhof J, McKenna WJ, Penco M, Priori S, Reybrouck T, Senden J, Spataro A, Thiene G. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1422-1445.
- **795.** Heidbuchel H, Adami PE, Antz M, Braunschweig F, Delise P, Scherr D, Solberg EE, Wilhelm M, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions: Part 1: supraventricular arrhythmias. A position statement of the Section of Sports Cardiology and Exercise from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Heart Rhythm Association (EHRA), both associations of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol 2020;doi: 10.1177/2047487320925635.
- **796.** Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J 2020;42:17-96.
- **797.** Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, Lawless C, Saarel E, Ackerman M, Calkins H, Estes NAM, Link MS, Maron BJ, Marcus F, Scheinman M, Wilkoff BL, Zipes DP, Berul CI, Cheng A, Jordaens L, Law I, Loomis M, Willems R, Barth C, Broos K, Brandt C, Dziura J, Li F, Simone L, Vandenberghe K, Cannom D. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: longterm results of a prospective multinational registry. Circulation 2017:135:2310-2312.
- sults of a prospective multinational registry. Circulation 2017;135:2310-2312. **798.** Heidbuchel H, Arbelo E, D'Ascenzi F, Borjesson M, Boveda S, Castelletti S, Miljoen H, Mont L, Niebauer J, Papadakis M, Pelliccia A, Saenen J, Sanz de la Garza M, Schwartz PJ, Sharma S, Zeppenfeld K, Corrado D. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part 2: ventricular arrhythmias, channelopathies, and implantable defibrillators. Europace 2021;23:147-148.
- **799.** Hauser RG, Hayes DL, Kallinen LM, Cannom DS, Epstein AE, Almquist AK, Song SL, Tyers GF, Vlay SC, Irwin M. Clinical experience with pacemaker pulse generators and transvenous leads: an 8-year prospective multicenter study. Heart Rhythm 2007;4:154-160.
- **800.** Merchant FM, Tejada T, Patel A, El-Khalil J, Desai Y, Keeling B, Lattouf OM, Leon AR, El-Chami MF. Procedural outcomes and long-term survival associated with lead extraction in patients with abandoned leads. Heart Rhythm 2018;15:855-859.
- **801.** Diemberger I, Mazzotti A, Giulia MB, Biffi M, Cristian M, Massaro G, Matteo M, Martignani C, Letizia ZM, Ziacchi M, Reggiani B, Reggiani ML, Battistini P, Boriani G. From lead management to implanted patient management: systematic review and meta-analysis of the last 15 years of experience in lead extraction. Expert Rev Med Devices 2013;10:551-573.
- **802.** Bongiorni MG, Kennergren C, Butter C, Deharo JC, Kutarski A, Rinaldi CA, Romano SL, Maggioni AP, Andarala M, Auricchio A, Kuck KH, Blomström-Lundqvist C, ELECTRa Investigators. The European Lead Extraction ConTRolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) registry of transvenous lead extraction outcomes. Eur Heart J 2017;38:2995-3005.

- **803.** Segreti L, Rinaldi CA, Claridge S, Svendsen JH, Blomstrom-Lundqvist C, Auricchio A, Butter C, Dagres N, Deharo JC, Maggioni AP, Kutarski A, Kennergren C, Laroche C, Kempa M, Magnani A, Casteigt B, Bongiorni MG, ELECTRa Investigators. Procedural outcomes associated with transvenous lead extraction in patients with abandoned leads: an ESC-EHRA ELECTRa (European Lead Extraction ConTRolled) registry sub-analysis. Europace 2019;21:645-654.
- **804.** Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, Twomey DJ, Pathak RK, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Young GD, Sanders P, Ganesan AN. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. J Am Coll Cardiol 2015;65:2591-2600.
- **805.** Garcia-Fernandez FJ, Osca Asensi J, Romero R, Fernandez Lozano I, Larrazabal JM, Martinez Ferrer J, Ortiz R, Pombo M, Tornes FJ, Moradi Kolbolandi M. Safety and efficiency of a common and simplified protocol for pacemaker and defibrillator surveillance based on remote monitoring only: a long-term randomized trial (RM-ALONE). Eur Heart J 2019;40:1837-1846.
- **806.** Mabo P, Victor F, Bazin P, Ahres S, Babuty D, Da Costa A, Binet D, Daubert JC, COMPAS Trial Investigators. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). Eur Heart J 2012;33:1105-1111
- **807.** Vogtmann T, Stiller S, Marek A, Kespohl S, Gomer M, Kuhlkamp V, Zach G, Löscher S, Baumann G. Workload and usefulness of daily, centralized home monitoring for patients treated with CIEDs: results of the MoniC (Model Project Monitor Centre) prospective multicentre study. Europace 2013;15:219-226.
- **808.** Nielsen JC, Kautzner J, Casado-Arroyo R, Burri H, Callens S, Cowie MR, Dickstein K, Drossart I, Geneste G, Erkin Z, Hyafil F, Kraus A, Kutyifa V, Marin E, Schulze C, Slotwiner D, Stein K, Zanero S, Heidbuchel H, Fraser AG. Remote monitoring of cardiac implanted electronic devices: legal requirements and ethical principles ESC Regulatory Affairs Committee/EHRA joint task force report. Europace 2020;22:1742-1758.
- **809.** Perl S, Stiegler P, Rotman B, Prenner G, Lercher P, Anelli-Monti M, Sereinigg M, Riegelnik V, Kvas E, Kos C, Heinzel FR, Tscheliessnigg KH, Pieske B. Socio-economic effects and cost saving potential of remote patient monitoring (SAVEHM trial). Int J Cardiol 2013;169:402-407.
- **810.** 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.
- **811.** McCance T, McCormack B, Dewing J. An exploration of person-centredness in practice. Online J Issues Nurs 2011;16:1.
- **812.** Kitson A, Marshall A, Bassett K, Zeitz K. What are the core elements of patient-centred care? A narrative review and synthesis of the literature from health policy, medicine and nursing. J Adv Nurs 2013;69:4-15.
- **813.** Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, Carlsson J, Dahlin-Ivanoff S, Johansson IL, Kjellgren K, Liden E, Ohlen J, Olsson LE, Rosen H, Rydmark M, Sunnerhagen KS. Person-centered care ready for prime time. Eur J Cardiovasc Nurs 2011;10:248-251.
- **814.** Kiesler DJ, Auerbach SM. Optimal matches of patient preferences for information, decision-making and interpersonal behavior: evidence, models and interventions. Patient Educ Couns 2006;61:319-341.
- **815.** Alston C, Paget L, Halvorson G, Novelli B, Guest J, McCabe P, Hoffman K, Koepke C, Simon M, Sutton S, Okun S, Wicks P, Undem T, Rohrbach V, von Kohorn I. Communicating with Patients on Health Care Evidence. Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies; 2012. http://www.iom.edu/evidence.
- **816.** Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. Health Aff (Millwood) 2013;32:207-214.
- **817.** Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). Soc Sci Med 1997;44:681-692.
- **818.** Towle A, Godolphin W. Framework for teaching and learning informed shared decision making. BMJ 1999;319:766-771.
- **819.** Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. Patient Educ Couns 2006;60:301-312.
- **820.** Pitcher D, Soar J, Hogg K, Linker N, Chapman S, Beattie JM, Jones S, George R, McComb J, Glancy J, Patterson G, Turner S, Hampshire S, Lockey A, Baker T, Mitchell S. Cardiovascular implanted electronic devices in people towards the end of life, during cardiopulmonary resuscitation and after death: guidance from the Resuscitation Council (UK), British Cardiovascular Society and National Council for Palliative Care. Heart 2016;102 Suppl 7:A1-a17.
- **821.** The SHARE Approach. https://www.ahrq.gov/health-literacy/profession-al-training/shared-decision/index.html (25 May 2021).
- **822.** International Patient Decision Aid Standards (IPDAS). IPDAS Collaboration Background Document, ipdas.ohri.ca/IPDAS_Background.pdf (25 May 2021).
- **823.** Stacey D, Legare F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev 2017:4:CD001431.
- **824.** De Oliveira GS Jr, McCarthy RJ, Wolf MS, Holl J. The impact of health literacy in the care of surgical patients: a qualitative systematic review. BMC Surg 2015;15:86.
- **825.** Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Viera A, Crotty K, Holland A, Brasure M, Lohr KN, Harden E, Tant E, Wallace I, Viswanathan M. Health literacy interventions and outcomes: an updated systematic review. Evid Rep Technol Assess (Full Report) 2011:1-941.
- 826. Wolf A, Vella R, Fors A. The impact of person-centred care on patients'

- care experiences in relation to educational level after acute coronary syndrome: secondary outcome analysis of a randomised controlled trial. Eur J Cardiovasc Nurs 2019:18:299-308.
- **827.** Marcus C. Strategies for improving the quality of verbal patient and family education: a review of the literature and creation of the EDUCATE model. Health Psychol Behav Med 2014;2:482-495.
- **828.** Friedman AJ, Cosby R, Boyko S, Hatton-Bauer J, Turnbull G. Effective teaching strategies and methods of delivery for patient education: a systematic review and practice quideline recommendations. J Cancer Educ 2011;26:12-21.
- **829.** Sustersic M, Gauchet A, Foote A, Bosson JL. How best to use and evaluate Patient Information Leaflets given during a consultation: a systematic review of literature reviews. Health Expect 2017;20:531-542.
- **830.** Elwyn G, Lloyd A, Joseph-Williams N, Cording E, Thomson R, Durand MA, Edwards A. Option grids: shared decision making made easier. Patient Educ Couns 2013:90:207-212.
- **831.** Dwamena F, Holmes-Rovner M, Gaulden CM, Jorgenson S, Sadigh G, Sikorskii A, Lewin S, Smith RC, Coffey J, Olomu A. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:Cd003267.
- **832.** Olsson LE, Jakobsson Ung E, Swedberg K, Ekman I. Efficacy of person-centred care as an intervention in controlled trials a systematic review. J Clin Nurs 2013;22:456-465.
- **833.** McMillan SS, Kendall E, Sav A, King MA, Whitty JA, Kelly F, Wheeler AJ. Patient-centered approaches to health care: a systematic review of randomized controlled trials. Med Care Res Rev 2013;70:567-596.
- **834.** Ekman I, Wolf A, Olsson LE, Taft C, Dudas K, Schaufelberger M, Swedberg K. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCCHF study. Eur Heart J 2012;33:1112-1119.
- **835.** Ulin K, Olsson LE, Wolf A, Ekman I. Person-centred care an approach that improves the discharge process. Eur J Cardiovasc Nurs 2016;15:e19-e26.
- 836. Dudas K, Olsson LE, Wolf A, Swedberg K, Taft C, Schaufelberger M, Ekman I. Uncertainty in illness among patients with chronic heart failure is less in person-centred care than in usual care. Eur J Cardiovasc Nurs 2013;12:521-528.
 837. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. N Engl J Med 2018;379:948-957.

- **838.** Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. N Engl J Med 2019;381:252-263.
- **839.** Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2022;8:4-13.
- **840.** Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N, Reviewers, Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Europace 2021;23:494-495.
- **841.** Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients pre presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021;42:1289-1367.
- **842.** Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European unified registries on heart care evaluation and randomized trials. Eur Heart J 2019;40:2745-2749.
- **843.** Zhang S, Gaiser S, Kolominsky-Rabas PL. Cardiac implant registries 2006-2016: a systematic review and summary of global experiences. BMJ Open 2018;8:e019039.
- **844.** Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, Burri H, Vernooy K, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Defaye P, Deharo J-C, Drossart I, Foldager D, Gold MR, Johansen JB, Leyva F, Linde C, Michowitz Y, Kronborg MB, Slotwiner D, Steen T, Tolosana JM, Tzeis S, Varma N, Glikson M, Nielsen J-C, Gale CP. European Society of Cardiology Quality Indicators for the care and outcomes of cardiac pacing Developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. Europace 2021;doi:10.1093/europace/euab193.