- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



# Position paper ANMCO in collaborazione con ITACARE-P: Modulazione della contrattilità cardiaca nel percorso di cura e riabilitativo del paziente scompensato: dal meccanismo d'azione alle evidenze cliniche

Matteo Ruzzolini[1], Marco Ambrosetti[2], Nadia Aspromonte[3], Raimondo Calvanese[4], Leonardo De Luca[5], Antonio D'Onofrio[6], Francesco Giallauria[7], Luigi Maresca[8], Andrea Matteucci[9], Nuccia Morici[10], Carlo Pignalberi[9], Rossella Troccoli[11], Daniela Aschieri[12], Ilaria Battistoni[13], Claudio Bilato[14], Stefania Angela Di Fusco[9], Giovanna Geraci[15], Vered Gil Ad[16], Attilio Iacovoni[17], Fabiana Lucà[18], Barbara Mabritto[19], Massimo Milli[20], Pietro Scicchitano[21], Francesco Vigorito[22], Furio Colivicchi[9,23], Fabrizio Oliva[24], Federico Nardi[25], Massimo Grimaldi[26,27]

*[1]Dipartimento Scienze Cardiovascolari, Ospedale Isola Tiberina-Gemelli Isola, Roma*
*[2]U.O.C. Cardiologia Riabilitativa, IRCCS Maugeri, Pavia*
*[3]Dipartimento Scienze Cardiovascolari e Toraciche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Polmonari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
*[4]Dipartimento di Cardiologia, Ospedale del Mare, ASL NA1, Napoli*
*[5]S.C. Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*
*[6]UOSD di Elettrofisiologia, Studio e Terapia delle Aritmie, A.O.R.N. dei Colli - Ospedale Monaldi, Napoli*
*[7]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli*
*[8]U.O.C. Cardiologia Riabilitativa, ASST di Crema*
*[9]U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1, Roma*
*[10]IRCCS Fondazione Don Gnocchi ETS, Santa Maria Nascente, Milano*
*[11]U.O.S. Cardiologia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, Bari*
*[12]Dipartimento di Cardiologia, Ospedale "Guglielmo da Saliceto", Piacenza*
*[13]S.O.D. Cardiologia-UTIC, A.O.U. delle Marche, Ancona*
*[14]U.O.C. Cardiologia, Ospedali dell'Ovest Vicentino, Azienda ULSS 8 Berica, Vicenza*
*[15]U.O.C. Cardiologia, Presidio Ospedaliero Sant'Antonio Abate, Erice, ASP Trapani*
*[16]U.O.C Cardiologia, IRCCS Azienda Ospedaliera Metropolitana (AOM Liguria), Ospedale Policlinico San Martino, Genova*
*[17]SSD Chirurgia dei Trapianti e del Trattamento Chirurgico dello Scompenso, Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*
*[18]U.O.C. Cardiologia-UTIC, Grande Ospedale Metropolitano - GOM "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria*
*[19]S.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano, Torino*
*[20]Cardiologia Firenze 1 (Ospedali S. Maria Nuova e Nuovo San Giovanni di Dio), Azienda USL Toscana Centro, Firenze*
*[21]U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale "F. Perinei", Altamura (BA)*
*[22]Cardiologia Interventistica, A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno*
*[23]HCF Fondazione ANMCO per il Tuo cuore ETS, Firenze*
*[24]Cardiologia 1-Emodinamica, Dipartimento Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*
*[25]Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Casale Monferrato (AL)*
*[26]U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA)*
*[27]ANMCO-Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, Firenze*

Cardiac contractility modulation (CCM) is a device-based therapy for patients with symptomatic heart failure and residual risk despite optimized medical therapy. By delivering non-excitatory electrical signals during the absolute refractory period, CCM modulates intracellular calcium handling and several molecular pathways involved in myocardial function, resulting in favorable effects on contractility and ventricular remodeling without increasing myocardial oxygen consumption. Available clinical evidence indicates improvements in functional capacity, quality of life and NYHA functional class, together with a reduction in heart failure hospitalizations, whereas adequately powered randomized trials are still required to estab-

© 2026 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 29.09.2026; accettato 30.09.2026.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
*Per la corrispondenza:*
**Dr. Matteo Ruzzolini** Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Ospedale Isola Tiberina-Gemelli Isola, Via di Ponte Quattro Capi 39, 00188 Roma
e-mail: matteo.ruzzolini@gmail.com, matteo.ruzzolini@fbf-isola.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



lish its effects on major cardiovascular outcomes and mortality. This ANMCO position paper, developed in collaboration with ITACARE-P, reviews the mechanisms of action of CCM, the main clinical evidence, patient selection criteria, optimal timing of implantation, follow-up management and cost-effectiveness. Particular emphasis is placed on the integration of CCM within cardiac rehabilitation, which provides a favorable setting for multiparametric assessment, optimization of medical therapy, individualized exercise prescription, and monitoring of clinical and functional response. Within this framework, the HOPES algorithm is proposed as a model to facilitate appropriate and timely identification of potential candidates for CCM. Emerging evidence regarding the use of CCM across different heart failure and cardiomyopathy phenotypes and future perspectives involving integration with other implantable technologies are also discussed. A multidisciplinary pathway integrating medical therapy, CCM and cardiac rehabilitation may help maximize clinical benefit and continuity of care in appropriately selected patients.

**Key words.** Cardiac contractility modulation; Cardiac rehabilitation; Device therapy; Exercise-based rehabilitation; Functional capacity; Heart failure; Quality of life.

G Ital Cardiol 2026;27

## INTRODUZIONE

Il presente position paper ANMCO in collaborazione con ITACARE-P si propone di delineare il ruolo della terapia di modulazione della contrattilità cardiaca (CCM) nel trattamento dello scompenso cardiaco (HF), analizzandone i meccanismi, le evidenze cliniche e l'impatto sul percorso di cura e riabilitativo. Particolare attenzione è riservata ai criteri di selezione del paziente, agli aspetti di costo-efficacia e alle prospettive future di implementazione clinica, evidenziando la CCM come strategia terapeutica innovativa, in grado di affiancare le terapie convenzionali e ridefinire la gestione dei pazienti non responsivi ad esse, integrando le linee guida soprattutto nella selezione dei candidati ideali e nell'ottimizzazione dei benefici clinici.

### Scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta e preservata

L'HF rappresenta ancora oggi una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello globale, con una prevalenza stimata tra l'1% e il 2% nella popolazione adulta europea ed un incremento progressivo in relazione all'età[1]. Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC)[2] hanno semplificato in modo sostanziale la classificazione fenotipica basata sulla frazione di eiezione (FE), eliminando la categoria di HF con FE lievemente ridotta (HFmrEF) e riclassificando lo scompenso in due principali fenotipi fisiopatologici:

- HF con FE ridotta (HFrEF): FE ventricolare sinistra (FEVS) <50% in presenza di sintomi e/o segni di HF.
- La precedente categoria di HFmrEF (FEVS 41-49%) è quindi eliminata come fenotipo autonomo e ricompresa nell'HF con FE ridotta (HFrEF), in considerazione della maggiore affinità fisiopatologica e della risposta terapeutica con lo spettro a FE ridotta.
- HF con FE preservata (HFpEF): FEVS ≥50% con sintomi e/o segni di HF ed evidenza oggettiva di alterazioni strutturali/funzionali compatibili con disfunzione diastolica e/o aumento delle pressioni di riempimento.

Nonostante i progressi terapeutici, la prognosi dell'HF rimane severa: il tasso di mortalità a 5 anni dalla diagnosi si attesta ancora oggi attorno al 50%. Anche nei pazienti in terapia medica ottimale (OMT) secondo le linee guida, la frequenza delle riacutizzazioni dell'HF e delle ospedalizzazioni rimane significativa, con un impatto rilevante sulla qualità di vita e sui costi sanitari.

### Indicazione alla modulazione della contrattilità cardiaca nei soggetti in terapia medica ottimale

Il trattamento dell'HFrEF si fonda su un approccio integrato tra terapia farmacologica, interventi non farmacologici e dispositivi. Le linee guida ESC 2026[2] introducono la terminologia terapia medica fondamentale (FMT), terapia medica aggiuntiva (AMT) e terapia interventistica diretta dalle linee guida (GDIT). La FMT comprende beta-bloccanti, ACE-inibitori/inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI)/antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB), antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) e inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), da implementare precocemente e titolare rapidamente secondo tollerabilità. Nonostante la FMT, una quota clinicamente rilevante di pazienti rimane sintomatica e presenta rischio residuo, rendendo centrale una selezione fenotipo-guidata delle terapie con dispositivi. La FMT rappresenta tuttavia il nucleo terapeutico comune, sul quale deve essere costruito un trattamento personalizzato mediante l'aggiunta di AMT, in funzione del fenotipo, dei sintomi, delle comorbilità e del rischio residuo del singolo paziente. L'AMT comprende infatti terapie farmacologiche ulteriori, indicate in specifici sottogruppi o prevalentemente finalizzate al controllo dei sintomi e al miglioramento della qualità di vita, tra cui, a seconda del profilo clinico, ivabradina, vericiguat, glicosidi cardiaci e terapia marziale endovenosa. In tale paradigma, la persistenza di sintomi o di un rischio residuo nonostante l'ottimizzazione della terapia farmacologica orienta quindi verso una valutazione individualizzata delle terapie interventistiche, comprese quelle basate sui dispositivi, nell'ambito della GDIT.

In questo contesto, il defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) si è rivelato efficace nella prevenzione degli eventi aritmici potenzialmente fatali, senza tuttavia incidere sulla sintomatologia dell'HF. La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) rappresenta un'opzione valida nei pazienti con alterazioni significative della conduzione intraventricolare, in particolare in presenza di QRS ≥130 ms associato a morfologia di blocco di branca sinistra, mentre non trova indicazione nei soggetti con QRS stretto o blocco di branca destra. La terapia CCM invece costituisce un'opzione terapeutica per i soggetti con QRS <130 ms che, malgrado OMT, rimangono sintomatici per HF.

A differenza della CRT, che corregge una dissincronia di contrazione secondaria ad un disturbo di conduzione elet-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



trica, la CCM impiega impulsi elettrici ad alta energia non eccitatori, erogati durante il periodo refrattario assoluto del miocardio, al fine di incrementare la contrattilità cardiaca attraverso la modulazione intracellulare del calcio. Proprio questo meccanismo intracellulare la rende potenzialmente adatta sia ai pazienti con QRS <130 ms, non candidabili alla CRT, sia ai pazienti con QRS ≥130 ms e sintomi persistenti nonostante già trattati secondo le linee guida con la CRT o non idonei alla CRT. Studi clinici, come il FIX-HF-5 e FIX-HF-5C, hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia della CCM in pazienti con HF sintomatico e FEVS compresa tra 25% e 45%[3,4]. Recentemente la CCM ha ottenuto il marchio CE per il trattamento dell'HF sintomatico sia con FEVS ridotta che preservata, rispondendo ad un bisogno clinico ancora insoddisfatto[5]. La terapia CCM ha mostrato benefici in termini di riduzione delle ospedalizzazioni e miglioramento della funzione ventricolare, della capacità funzionale e della qualità di vita, inducendo un rimodellamento ventricolare favorevole senza incremento del consumo di ossigeno ($VO_2$)[4].

Le nuove linee guida ESC 2026[2] confermano la CCM tra le terapie basate sui dispositivi di interesse per pazienti selezionati con scompenso sintomatico, richiamando i risultati disponibili nei pazienti con HFrEF e QRS <130 ms e nel fenotipo HFpEF. In particolare, vengono riconosciuti segnali favorevoli su capacità funzionale/$VO_2$ di picco e qualità di vita nell'HFrEF e un miglioramento clinicamente rilevante al Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) nell'HFpEF. Pur non formulando ancora una specifica classe di raccomandazione, per l'assenza al momento della revisione delle linee guida di studi definitivi sugli outcome clinici maggiori, il documento mantiene la CCM nel percorso delle terapie impiantabili emergenti e ne sottolinea la necessità di ulteriore validazione in trial ampi e ben disegnati.

Un ulteriore e significativo avanzamento nel posizionamento della CCM è rappresentato dalle 2026 iCARDIO Alliance Global Implementation Guidelines on Heart Failure. Diversamente dalle linee guida ESC, che riconoscono i benefici della CCM ma non formulano una specifica classe di raccomandazione per la persistente limitazione delle evidenze sugli endpoint "hard", le linee guida iCARDIO 2026 attribuiscono alla CCM una raccomandazione nei pazienti con HF, FEVS 25-45%, sintomatici nonostante GDMT e non candidabili a CRT, con l'obiettivo di migliorare sintomi, qualità di vita e tolleranza all'esercizio[6].

### Il sistema CCM

L'ultima generazione dei dispositivi per l'erogazione della terapia CCM (Figura 1) è costituito da un generatore di impulsi, da due elettrocateteri ventricolari a fissazione attiva deputati al sensing e al pacing e da un possibile elettrocatetere atriale, eventualmente valutabile in condizioni di sensing basso (<2 mV) o in presenza di ritmo sinusale con frequenza ventricolare media >110 b/min. L'impianto del dispositivo è una procedura interventistica mini-invasiva simile ad un impianto di pacemaker. Gli elettrocateteri vengono posizionati sul setto interventricolare destro sotto guida fluoroscopica e vengono collegati al dispositivo che, dopo la verifica del corretto funzionamento del sistema, viene posizionato in una tasca sottocutanea in regione sottoclaveare.

**Figura 1.** Programmatore, sistema e caricatore CCM.

Il dispositivo CCM monitora l'attività intrinseca del cuore ed eroga gli impulsi elettrici durante il periodo refrattario assoluto ventricolare. Non ha funzioni di pacemaker o ICD. Il dispositivo eroga due impulsi bifasici ad elevato voltaggio (4.5-7.5 V) con una durata di circa 20 ms. Il dispositivo è costituito da una batteria ricaricabile e ha una durata di circa 20 anni. La ricarica viene effettuata in autonomia dal paziente una volta a settimana.

## MECCANISMO D'AZIONE DELLA MODULAZIONE DELLA CONTRATTILITÀ CARDIACA

### Evidenze note

La CCM è una terapia elettrica che consiste nell'erogazione di un impulso bifasico ad alta energia (7.5 V/20 ms) a livello del setto interventricolare destro. L'impulso, applicato durante il periodo refrattario assoluto (fase 3 del potenziale d'azione)[7], non induce una nuova depolarizzazione, ma modula le vie di segnalazione intracellulari e l'espressione genica delle proteine coinvolte nella gestione del calcio inducendo un effetto inotropo e lusitropo. Migliora la contrattilità, la tolleranza all'esercizio e i sintomi attraverso meccanismi multifattoriali, comprendenti la modulazione acuta e cronica della gestione del calcio, il miglioramento del metabolismo cardiaco e un rimodellamento globale del ventricolo.

La regolazione del calcio intracellulare rappresenta il cardine della funzione contrattile cardiaca ed è un elemento cruciale per comprendere i meccanismi d'azione della CCM. Durante la depolarizzazione cardiaca, gli ioni calcio entrano nella cellula attraverso i canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo L (LTCC), determinando il rilascio di ulteriori ioni calcio dal reticolo sarcoplasmatico (SR) tramite i recettori della rianodina (RyR). Il calcio citosolico, legandosi alla troponina C, promuove l'interazione fra actina e miosina con conseguente contrazione cardiaca. Viceversa, il rilassamento cellulare si realizza mediante il riassorbimento del calcio nel SR attraverso la calcio-ATPasi del SR (SERCA2a) e l'estrusione nello spazio extracellulare attraverso lo scambiatore sarcolemmico $Na^+/Ca^{2+}$ (NCX) e la calcio-ATPasi sarcolemmatica. Nell'HF, alterazioni della gestione del calcio determinano un rilascio sistolico inefficiente ed un difettoso rilasciamento diastolico dovuto a una compromissione del riassorbimento degli ioni calcio nel SR, contribuendo in modo determinante alla riduzione della gittata cardiaca.

A livello cellulare (Figura 2), la CCM incrementa la fosforilazione del fosfolambano (PLB) attraverso l'attivazione della protein chinasi A (PKA) e della $Ca^{2+}$/calmodulina-dipendente protein chinasi II (CaMKII). Questo riduce l'effetto inibitorio della PLB sulla SERCA2a, aumentando il riassorbimento del $Ca^{2+}$ nel SR e migliorando così la diastole ed aumentando la disponibilità di calcio per la contrazione successiva. Incrementa, inoltre, la densità della corrente del LTCC e modifica l'atti-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



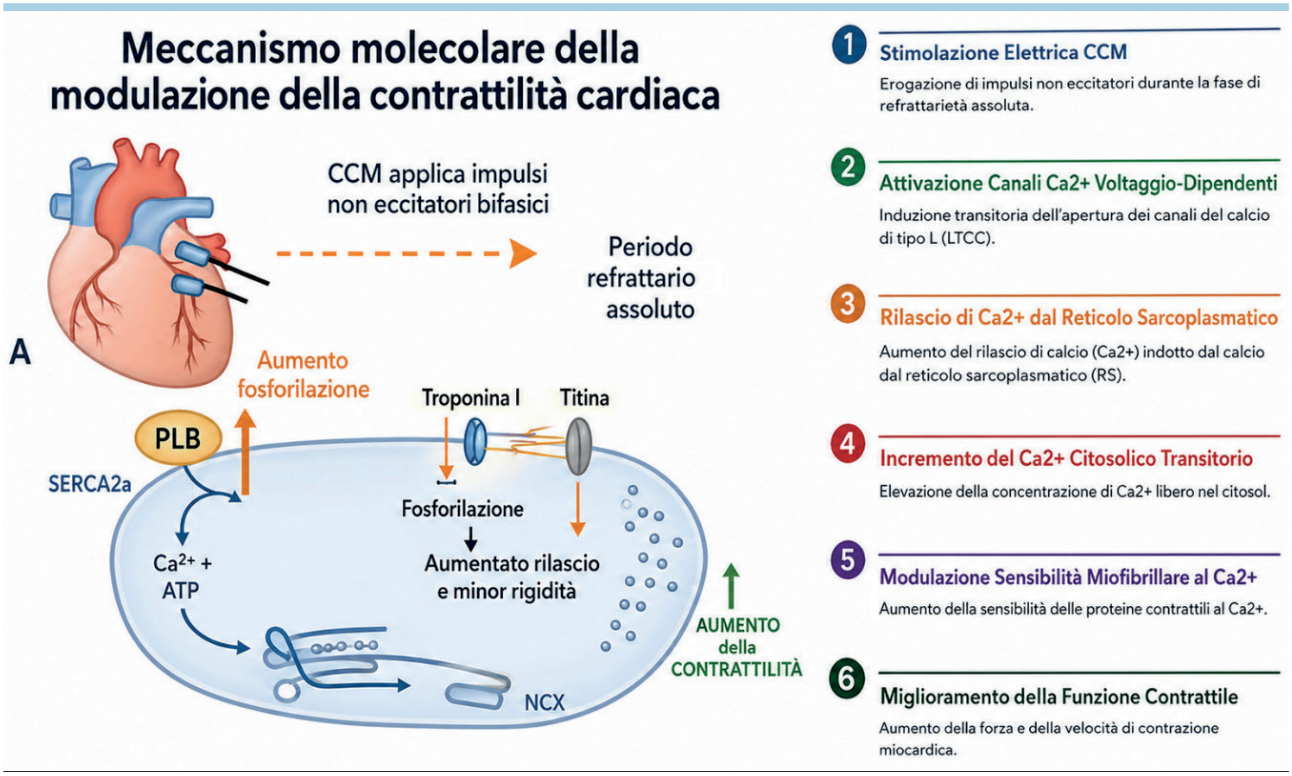


**Figura 2.** Meccanismo d'azione della modulazione della contrattilità cardiaca (CCM).
PLB, fosfolambano; NCX, scambiatore sarcolemmico $Na^+/Ca^{2+}$.

vità dell'NCX, promuovendo un ciclo del calcio intracellulare più efficiente.

A livello dei miofilamenti, la CCM aumenta la fosforilazione della troponina I, che accelera la cinetica dei ponti trasversali e il rilasciamento e la fosforilazione della titina, che riduce la rigidità passiva, ottimizzando la compliance diastolica.

A livello trascrizionale, la CCM inverte l'espressione genica maladattativa tipica dell'HF, ristabilendo un fenotipo miocardico più efficiente dal punto di vista energetico e ossidativo. Ripristina l'espressione delle isoforme adulte delle proteine contrattili, come la catena pesante α della miosina, e normalizza la risposta del segnale β-adrenergico.

La CCM, inoltre, contribuisce a un rimodellamento ventricolare inverso rallentando l'evoluzione fibrotica tissutale. Nel complesso, gli effetti molecolari integrati della CCM determinano un miglioramento dell'accoppiamento eccitazione–contrazione, ripristinando la fisiologica attività inotropa e lusitropa del miocardio ventricolare senza incremento del $VO_2$[8,9].

## Nuove acquisizioni

Al fine di esplorare meccanismi d'azione alternativi a quelli clinicamente validati e precedentemente esposti, in alcuni pazienti è stato condotto uno studio sull'attivazione elettrica del ventricolo sinistro prima e dopo 3 h dall'attivazione della CCM. Le mappe di attivazione sono state acquisite mediante un sistema di mappaggio esterno indossabile dotato di 252 elettrodi denominato CardioInsight (CI; Medtronic, Minneapolis, MN, USA) che consentiva di importare l'anatomia del cuore da una tomografia computerizzata del torace e di ricostruire le mappe di voltaggio e di attivazione elettrica del cuore in modo non invasivo e rapido. Le mappe acquisite dopo 3 h di funzionamento della CCM hanno registrato, rispetto all'acquisizione basale, un incremento sia della velocità di conduzione, sia di voltaggio in aree precedentemente caratterizzate da valori molto bassi.

Nella Figura 3 è illustrato il caso di un paziente affetto da cardiopatia infartuale. Nella mappa acquisita dopo l'impianto della CCM, ma prima della sua attivazione, si può notare un'ampia zona di cicatrice a livello apicale. Dopo 3 h di attività della CCM, la nuova mappa acquisita subito dopo lo spegnimento della stimolazione, evidenziava una significativa riduzione dell'estensione della cicatrice. Verosimilmente l'area di "cicatrice densa", caratterizzata da tessuto fibroso e sottile, rimane invariata, di contro l'area attorno alla cicatrice densa, caratterizzata da tessuto danneggiato ma non cicatriziale, tende a recuperare dopo l'uso della CCM. Da notare inoltre che allo stesso tempo cambia anche la mappa di attivazione. Le aree recuperate in voltaggio, precedentemente attivate tardivamente, vengono ora attivate più precocemente. Quindi, grazie ad una migliore conduzione, si è ottenuto un guadagno sia in termini di quantità di miocardio attivo che di sincronia di contrazione e quindi di efficienza.

In conclusione, l'analisi delle mappe di attivazione e di voltaggio ci consente di ipotizzare un ulteriore meccanismo d'azione della CCM. La maggior parte delle cardiomiopatie acquisite ed ereditarie sono caratterizzate da aree cicatriziali e/o da isole di tessuto fibrotico e/o deposito di sostanze (tesaurismosi) che causano disarray delle miofibre cardiache con conseguente peggioramento della conduzione degli impulsi. Gli impulsi ad alta uscita della CCM sarebbero in grado di migliorare sia il voltaggio che l'attivazione all'interno di queste aree. La CCM consentirebbe l'arrivo dell'impulso elettrico in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



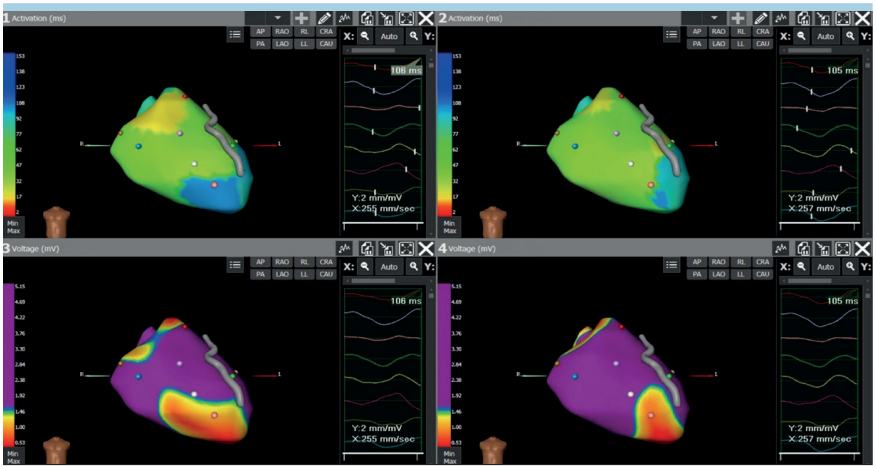


**Figura 3.** Nei due pannelli superiori sono illustrate le mappe di attivazione del ventricolo sinistro prima (*A*) e dopo (*B*) l'uso della modulazione della contrattilità cardiaca. A sinistra dei riquadri la scala di colori illustra i diversi tempi di attivazione dal rosso (molto precoce) al giallo, al verde, al blu (molto tardivo). Nei due pannelli inferiori sono illustrate le mappe di voltaggio del ventricolo sinistro prima (*C*) e dopo (*D*) l'uso della modulazione della contrattilità cardiaca. A sinistra dei riquadri la scala di colori illustra la scala di voltaggio dal rosso (molto basso o assente) al giallo, al verde, al blu, al viola (molto alto ovvero normale). A destra di ciascuna immagine sono mostrati i potenziali unipolari, corrispondenti ai rispettivi colori dei punti distribuiti nel ventricolo sinistro, che mostrano i cambiamenti locali di attivazione e voltaggio. L'arteria interventricolare discendente anteriore è mostrata in grigio.

aree precedentemente elettricamente silenti, riattivando così la loro contrazione e le proteine deputate al corretto handling del calcio. Il miglioramento della eccito-conduzione può interessare aree di ampie dimensioni, rilevabili dal CI, ma anche microaree. Il vantaggio di una migliore attivazione di microaree può essere dovuto sia all'attivazione di piccoli fascicoli muscolari precedentemente non raggiunti dall'impulso, sia ad un'attivazione più sincronizzata con conseguente miglioramento dell'efficienza, avvenendo la contrazione dei miocardiociti in perfetta sincronia fra di loro. Il miglioramento della conduzione potrebbe essere secondario all'aumentata sintesi di connessine (Cx). Queste proteine si uniscono in esameri mantenendo al loro centro un canale che consente una rapidissima conduzione degli impulsi. Due esameri, uniti fra loro, formano una gap junction che è in grado di accoppiare due cellule vicine (un emicanale esamerico su ognuna delle due membrane cellulari).

Come dimostrato da studi *ex vivo* e *in vivo*, il ricambio delle Cx è molto rapido con un'emivita che varia da 1 a 5 h. Di conseguenza, il turnover e l'attività delle Cx possono diminuire o aumentare rapidamente a seconda del tipo di stimolo che raggiunge le cellule. In particolare, è stato dimostrato che la concentrazione di Cx aumenta in seguito all'esposizione a diverse forme di energia e che la radioterapia applicata al cuore determina un incremento di Cx e di canali del sodio dose-dipendente[10].

L'energia erogata dalla CCM, pur non essendo eccitatoria, potrebbe essere in grado di aumentare l'espressione genica delle Cx e questa potrebbe essere la spiegazione della migliorata conduzione e contrazione rilevata nei nostri pazienti.

Pur essendo considerata una terapia elettrica puramente non eccitatoria, grazie ai dati raccolti con CI, il suo effetto sembra andare oltre la regolazione dell'omeostasi del calcio. L'analisi delle mappe elettroanatomiche ha rivelato come la CCM influisce direttamente sull'attivazione elettrica cardiaca, anche all'interno delle aree patologiche caratterizzate da basso voltaggio. Gli stimoli ad alta intensità elettrica determinano una migliore propagazione elettrica, grazie alla normalizzazione dell'espressione genica di strutture chiave come le Cx e proteine di membrana costituenti i canali ionici, in particolare del sodio. Ne risulta un'eccito-conduzione più omogenea ed estesa ad aree di tessuto vitale ma in precedenza non attivate, definibili come elettricamente ibernate. Si verifica perciò, nell'arco di mesi, un processo di rimodellamento inverso primitivamente elettrico e quindi meccanico, non limitato localmente al punto di erogazione dell'impulso ma esteso globalmente in tutto il ventricolo. Ovviamente questi benefici non sono ottenibili in tessuti particolarmente danneggiati, quali le aree di cicatrice densa e le aree caratterizzate da una componente fibrosa predominante sul miocardio.

## EVIDENZE CLINICHE

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della CCM, dimostrando un miglioramento della capacità funzionale e della qualità di vita, una riduzione delle ospedalizzazioni e una potenziale riduzione della mortalità nei pazienti con HF. In considerazione dell'estrema eterogeneità degli studi clinici disponibili sulla terapia CCM, sono riportati e sintetizzati in Tabella 1 i principali studi nei diversi scenari clinici e in differenti tipologie di pazienti, con lo scopo di fornire una panoramica del grande orizzonte di ricerca scientifica sulla terapia CCM[3,4,7,11-26]. Non sono stati inclusi casi clinici su singolo paziente. Come si può osservare, ci sono molte differenze tra gli studi in termini di criteri di inclusione o esclusione, durata del follow-up, tipologia di dispositivo, tipologia di reclutamento, protocollo di stimolazione CCM, studi in cieco o meno, presenza del gruppo di controllo, tipologia di trattamento del gruppo controllo, misure di outcome e numerosità campionaria. È doveroso notare che la maggior parte di questi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27

**Tabella 1.** Caratteristiche dei principali studi sulla modulazione della contrattilità cardiaca.

| Autore | Anno | Dispositivo | N. pazienti (M + F) | Randomizzato | Controllato (intervento nel gruppo di controllo) | Doppio cieco | Follow-up medio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kuschyk et al.[11] | 2021 | Optimizer™ Smart System | 503 | No | No | No | 24 mesi |
| Wiegn et al.[12] (FIX-HF-5C2) | 2020 | 2-lead Optimizer™ Smart System | 60 (53 + 7) | No | No (comparato con gruppo FIX-HF-5C) | No | 24 settimane |
| Kuschyk et al.[13] | 2019 | Optimizer™ III | 17 (14 + 3) | No | No | No | 6 mesi |
| Abraham et al.[4] (FIX-HF-5C) | 2018 | Optimizer™ IV | 160 (122 + 38) | Si | Si (OMT) | No | 24 settimane |
| Röger et al.[14] | 2016 | Optimizer™ III e IV | 48 (45 + 3) | Si | Si (due elettrodi vs uno) | Si | 6 mesi |
| Kloppe et al.[15] | 2016 | OPTIMIZER™ (n.s.) | 19 (18 + 1) | Si | Si (5 h/giorno vs 12 h/giorno) | Si | 24 settimane |
| Liu et al.[16] | 2016 | Optimizer™ III | 82 (70 + 12) | No | Si (studio caso-controllo) | No | 75 vs 69 mesi |
| Kloppe et al.[17] | 2016 | Optimizer™ IV | 68 (60 + 8) | No | No | No | 4.5 anni |
| Kuschyk et al.[18] | 2015 | Optimizer™ II e III | 81 (69 + 12) | No | No | No | 34 mesi |
| Röger et al.[19] | 2014 | Optimizer™ IV | 70 (60 + 10) | No | No | No | 2.8 anni |
| Kadish et al.[3] (FIX-HF-5) | 2011 | Optimizer™ III | 428 (309 + 119) | Si | Si (OMT) | No | 6 mesi |
| Schau et al.[20] | 2011 | Optimizer™ II e III | 54 (49 + 5) | No | No | No | 33 mesi |
| Yu et al.[21] | 2009 | Optimizer™ III | 30 (24 + 6) | No | No | No | 3 mesi |
| Borggrefe et al.[22] (FIX-CHF-4) | 2008 | Optimizer™ II | 164 (139 + 25) | Si | Si (device OFF) | Si | 6 mesi |
| Nägele et al.[23] | 2008 | Optimizer™ III | 16 (12 + 4) | No | No | No | 147 giorni |
| Neelagaru et al.[7] (Pilot FIX-HF-5) | 2006 | OPTIMIZER™ | 49 (34 + 15) | Si | Si (device OFF) | Si | 6 mesi |
| Stix et al.[24] (FIX-HF-3) | 2004 | Optimizer™ II | 25 (23 + 2) | No | No | No | 8 settimane |
| Pappone et al.[25] | 2002 | Non specificato | 24 (15 + 9) | No | No (pacing duale come controllo) | No | Studio acuto |
| Pappone et al.[26] | 2001 | SCEPTER | 15 (12 + 3) | No | No | No | Studio acuto |

OMT, terapia medica ottimale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



studi è stata condotta in popolazioni di pazienti non numerose e, nonostante ciò, mostrano significative modifiche nella qualità di vita e nella funzione cardiopolmonare.

La CCM è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) nel marzo 2019 per il trattamento dei pazienti affetti da HF cronico con FEVS 25-45% in ritmo sinusale con QRS <130 ms clinicamente sintomatici (classe NYHA >II) nonostante OMT. L'indicazione è maturata dai risultati dei landmark trial (FIX-CHF-4, FIX-HF-5 e FIX-HF-5C) che hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia del dispositivo. Nel 2020, una metanalisi dei landmark trial condotta da Giallauria et al.[27] ha analizzato i dati individuali dei pazienti degli studi FIX-HF-5 pilot, FIX-CHF-4, FIX-HF-5 e FIX-HF-5C, con l'aggiunta dei dati sul picco di $VO_2$ dallo studio FIX-HF-5C2 (la versione a 2 elettrodi del sistema OPTIMIZER), un'estensione di trattamento del FIX-HF-5C i cui dati sono stati confrontati prospetticamente con il gruppo di controllo del FIX-HF-5C per la presentazione alla FDA.

Le caratteristiche di base di tutti gli 861 pazienti erano simili: l'eziologia più comune dell'HF era di tipo ischemico e la maggior parte dei partecipanti apparteneva alla classe NYHA III. Tutti gli studi hanno utilizzato il sistema OPTIMIZER (Impulse Dynamics, Marlton, NJ, USA), in aggiunta alla OMT raccomandata dalle linee guida, mentre i gruppi di controllo ricevevano un trattamento placebo (nei trial FIX-HF-5 pilot e FIX-CHF-4) o solo la terapia medica guidata dalle linee guida (nei trial FIX-HF-5 e FIX-HF-5C). Tutti gli studi erano multicentrici.

I principali effetti benefici della CCM sono stati:

a) miglioramento del picco di $VO_2$ (ml/kg/min): i dati hanno mostrato un aumento significativo del picco di $VO_2$ nel gruppo CCM (n=401) rispetto ai controlli (n=408) (differenza media +0.93 ml/kg/min, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.56-1.30, p<0.00001);
b) miglioramento della distanza percorsa al test del cammino di 6 min (6MWT): i dati disponibili hanno mostrato un miglioramento significativo della distanza percorsa al 6MWT nel gruppo CCM (n=360) rispetto ai controlli (differenza media +17.97 m, IC 95% 5.48-30.46, p=0.005);
c) miglioramento della qualità di vita (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire [MLHFQ]): i dati hanno evidenziato un miglioramento significativo nel punteggio MLHFQ nel gruppo CCM (n=358) rispetto ai controlli (n=368) (differenza media -7.85, IC 95% -10.76 a -4.94, p<0.00001).

Il CCM-REG rappresenta, invece, la più grande esperienza a lungo termine per l'analisi di sopravvivenza e le ospedalizzazioni in pazienti con HFrEF, sintomatici nonostante OMT, di cui il 30% in fibrillazione atriale (FA), trattati con CCM. Lo studio ha dimostrato che la sopravvivenza osservata a 3 anni nella popolazione generale con FEVS 25-45% e nel sottogruppo con FE 25-34% era simile a quella predetta dal Seattle Heart Failure Model (SHFM: 82.8% vs 76.7%, p=0.16 e 79.4% vs 78.0%, p=0.81, rispettivamente). Nel sottogruppo con FE 35-45%, invece, è stata osservata una sopravvivenza significativamente maggiore rispetto a quella predetta dal modello (88.0% vs 74.7%, p=0.046). In aggiunta, nei primi 2 anni di follow-up, la terapia CCM si associava ad un miglioramento significativo della classe NYHA, della qualità di vita e della FE; e si associava ad una riduzione delle ospedalizzazioni per HF in tutte le classi di FE. Dopo 2 anni, la terapia CCM ha mostrato un tasso di ospedalizzazioni cardiovascolari e di HF ridotto del 75% nella popolazione globale, dell'80% nel sottogruppo con FE 35-45% e del 65% in quello con FE 25-34% rispetto all'anno precedente all'impianto.

I risultati del CCM-REG[28] estendono le osservazioni sulla CCM in termini di sicurezza e miglioramento dei parametri funzionali a 3 anni di follow-up. I dati hanno suggerito anche un possibile impatto favorevole sulla mortalità; tuttavia, l'assenza di un braccio di controllo (pazienti omogenei per caratteristiche cliniche e demografiche, comorbilità, ma senza terapia CCM) rappresenta un limite considerevole. Inoltre, bisogna considerare che il modello predittivo SHFM stima il rischio futuro di eventi al momento del calcolo, ma non è per definizione in grado di rappresentare o predire l'evoluzione nel follow-up.

## GUIDA ALLA SELEZIONE DEL PAZIENTE

La terapia CCM è indicata nei pazienti con HF sintomatico nonostante OMT. È applicabile sia nei pazienti con QRS <130 ms, non candidabili a CRT, sia in quelli con QRS ≥130 ms che presentano sintomi persistenti nonostante trattamento con CRT secondo le linee guida, o nei quali la CRT non risulti indicata[29].

### Algoritmi a supporto della selezione del paziente, timing e possibili predittori di risposta alla modulazione della contrattilità cardiaca

Le più recenti evidenze cliniche sottolineano l'importanza di un algoritmo a supporto della selezione del paziente idoneo alla terapia CCM, al fine di massimizzarne l'efficacia sugli outcome cardiovascolari "hard" (riduzione delle ospedalizzazioni e possibile effetto sulla mortalità) e funzionali (qualità di vita, capacità funzionale e di esercizio, $VO_2$ di picco, soglie ventilatorie e parametri ecocardiografici). Risulta inoltre fondamentale definire il timing più appropriato in grado di intercettare i pazienti candidabili alla CCM lungo la traiettoria di malattia[30].

Sulla base dei dati degli studi randomizzati, dei principali registri e dell'esperienza della pratica clinica italiana, è possibile definire i profili di pazienti maggiormente responsivi alla CCM e il momento più appropriato per l'impianto. In tale prospettiva si inserisce l'algoritmo HOPE proposto da Masarone et al.[31], che integra parametri clinici (HOP) ed ecocardiografici (E) facilmente ottenibili nella pratica clinica per guidare una selezione tempestiva e mirata dei candidati:

- **H** (*Heart failure-related residual risk*), ossia valutare l'impatto della sintomatologia dell'HF (classe NYHA), la compromissione della capacità funzionale e della percezione della qualità di vita;
- **O** (*Optimal medical therapy*), ossia portare avanti almeno 3 mesi di OMT, compreso il simultaneo o precedente impianto di ICD nei pazienti con FEVS <35%;
- **P** (*Patient evaluation*), ossia verificare l'assenza di comorbilità significative che possano condizionare negativamente l'efficacia e la sicurezza dell'impianto del dispositivo CCM;
- **E** (*Echocardiographic parameters*), ossia confermare la presenza di FE compresa tra 25% e 45%, in assenza di rigurgito valvolare severo.

Se il paziente soddisfa tutte le precedenti condizioni, risulta idoneo all'impianto di CCM, portando con sé le maggiori probabilità di risposta alla terapia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



È opportuno sottolineare che l'algoritmo HOPE sopra descritto è stato elaborato in un contesto precedente all'estensione delle indicazioni all'impianto di CCM nei pazienti con HFpEF, introdotta nel marzo 2025. Di conseguenza, sebbene la valutazione ecocardiografica continui a rivestire un ruolo cardine nel percorso di selezione del paziente, la FE preservata non costituisce più un criterio limitante per l'indicazione all'impianto di CCM. Tale evoluzione concettuale e clinica verrà discussa in modo più approfondito nelle sezioni successive.

Più recentemente, Ruzzolini et al.[32] hanno ampliato tale concetto sottolineando l'importanza del contesto, inteso come l'ambito assistenziale in cui può avvenire una selezione appropriata e tempestiva dei pazienti candidabili alla terapia CCM. In questo contesto, la riabilitazione cardiologica (CR), sia degenziale sia ambulatoriale (Fase II), rappresenta un contesto particolarmente favorevole per le sue caratteristiche di valutazione multiparametrica e multidisciplinare (test ergometrico e/o cardiopolmonare, 6MWT, re-challange di terapie mediche e fisiche, valutazione psicologica multidimensionale). Per di più, la continuazione del programma riabilitativo in ambiente estensivo (Fase III e IV della CR) permette di mantenere la continuità ospedale-territorio, favorendo la rivalutazione di pazienti inizialmente non intercettati o non eleggibili in fase post-acuta per specifiche condizioni cliniche o contestuali. In questo scenario, la possibilità di una valutazione ripetuta e integrata nel tempo permette di identificare una finestra terapeutica più appropriata per l'impianto di CCM. Alla luce di tali considerazioni, è stato proposto di estendere l'acronimo HOPE nella forma HOPES, includendo il *Setting* assistenziale come elemento determinante del processo decisionale (Figura 4). In particolare, la CR si configura come un contesto privilegiato per la valutazione globale del paziente con HF lungo l'intera traiettoria di malattia, consentendo di definire il timing ottimale di impianto sulla base di parametri clinici, strumentali, funzionali e laboratoristici, spesso ottenibili con maggiore continuità e minori difficoltà logistiche rispetto ai contesti cardiologici tradizionali. Ovviamente, l'identificazione dei pazienti potenzialmente eleggibili alla CCM può e deve avvenire anche in altri contesti assistenziali, quali gli ambulatori dedicati all'HF o alle cardiomiopatie, la cardiologia territoriale, gli ambulatori per il follow-up di dispositivi impiantabili (pacemaker/ICD) e i reparti di degenza di Cardiologia o di Medicina Interna. L'integrazione tra questi contesti consente di intercettare il paziente lungo l'intera traiettoria di malattia, ottimizzando il timing di valutazione e di impianto della terapia CCM.

Parallelamente, riveste un ruolo particolarmente interessante l'identificazione di indici predittivi di risposta alla terapia CCM. Masarone et al.[33] hanno valutato il ruolo della risposta ecocardiografica al levosimendan come possibile predittore dell'esito alla CCM. In particolare, in pazienti sintomatici con FEVS <45% candidati a impianto di CCM, la somministrazione standardizzata di levosimendan 72 h prima della procedura ha permesso di identificare un sottogruppo con miglioramento significativo della FE, suggerendo una maggiore probabilità di beneficiare della terapia. Sebbene la coorte arruolata fosse numericamente limitata, l'osservazione di una risposta parallela al levosimendan e alla CCM supporta l'ipotesi di una sinergia fisiopatologica, verosimilmente legata a meccanismi condivisi di modulazione del calcio e sensibilizzazione miofilamentare.

Infine, lo studio clinico multicentrico PREDICT-CCM[34], attualmente in corso di arruolamento in Italia, ha l'obiettivo di valutare se la risposta inotropa alla dobutamina possa essere utilizzata come marker funzionale per selezionare i pazienti con maggior probabilità di beneficio clinico dalla CCM.

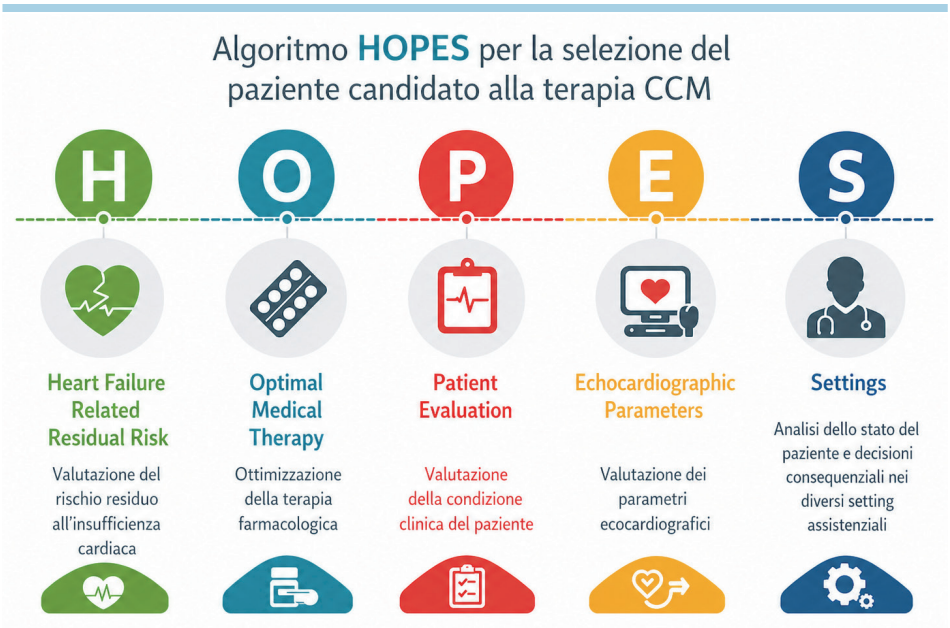


**Figura 4.** Algoritmo HOPES per la selezione del paziente idoneo alla terapia con modulazione della contrattilità cardiaca (CCM).
Modificata da Ruzzolini et al.[32].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



## Utilizzo della modulazione della contrattilità cardiaca in sottogruppi selezionati: evidenze e considerazioni cliniche

### *Eziologia ischemica e non ischemica*

La CCM si è dimostrata efficace nei pazienti con HF a eziologia ischemica e non ischemica[4,28], in quanto il suo meccanismo d'azione è indipendente dalla presenza di cicatrici miocardiche focali e dal pattern di conduzione elettrica. Studi clinici randomizzati e registri multicentrici hanno incluso pazienti con entrambe le eziologie, mostrando benefici clinici nella popolazione complessiva[11,27].

Evidenze recenti provenienti da studi osservazionali, tra cui lo studio MAINTAINED[35], hanno confrontato gli effetti della CCM nei pazienti con cardiomiopatia ad eziologia ischemica (ICM) e non ischemica (NICM). Dopo 3 anni di terapia, la FEVS risultava maggiore nei pazienti NICM e, a 5 anni, anche l'escursione sistolica del piano dell'anulus tricuspidale (TAPSE) era superiore. Nei pazienti ICM, la mortalità a 3 anni è risultata inferiore a quanto previsto dagli score di rischio (35 % vs 43%) mentre a 5 anni non sono emerse differenze significative di mortalità tra ICM e NICM. Questo dato indica che, nonostante un miglioramento funzionale più marcato nei pazienti NICM, il beneficio clinico in termini di sopravvivenza sembrerebbe comparabile tra le due eziologie.

In aggiunta, in nessun registro "real-world" è emerso un aumento di aritmie ventricolari nei pazienti ischemici.

Inoltre, nei pazienti NICM di età avanzata (>70 anni), con QRS stretto, sintomatici nonostante OMT, il rischio di morte aritmica improvvisa è molto più basso rispetto al rischio di morte per altre cause, stando ai risultati dello studio DANISH[36]. Pertanto, la terapia CCM, che migliora i sintomi e riduce i ricoveri correlati all'HF, può essere valutata rispetto a un ICD che previene solo la morte cardiaca improvvisa aritmica ma non ha effetti sulla qualità di vita e sulle ospedalizzazioni correlate all'HF[37].

In conclusione, gli studi "real-world" mostrano che il miglioramento della qualità di vita e la riduzione delle ospedalizzazioni sono comparabili. Questi dati supportano il concetto che l'eziologia dell'HF non rappresenta un criterio limitante per l'impiego della CCM.

### *Fibrillazione atriale*

La FA, inclusa la forma permanente, non rappresenta una controindicazione all'impianto di CCM. L'impiego della terapia CCM nei pazienti con FA è stato inizialmente limitato da vincoli tecnologici ad oggi superati. Gli algoritmi attualmente disponibili consentono l'erogazione efficace e sicura della CCM anche in presenza di FA permanente. La CCM agisce migliorando la funzione contrattile miocardica indipendentemente dal ritmo cardiaco del paziente. È tuttavia fondamentale garantire un adeguato controllo della frequenza ventricolare poiché frequenze elevate e irregolari (frequenza ventricolare media >110 b/min) riducono il numero di battiti idonei alla stimolazione e possono comprometterne l'efficacia. Le evidenze disponibili, tra cui lo studio prospettico multicentrico FIX-HF-5C2 e il registro prospettico CCM-REG (rispettivamente 15% e 30% dei pazienti arruolati in FA permanente)[4,11,12], indicano miglioramenti della capacità funzionale e della qualità di vita sovrapponibili a quelli osservati nei pazienti in ritmo sinusale, in presenza di un'adeguata gestione della frequenza. In aggiunta, evidenze più recenti suggeriscono un possibile effetto favorevole della CCM sul burden di FA, con riduzione della durata e della frequenza degli episodi di FA[38].

### *Dispositivi concomitanti*

La terapia CCM può essere integrata con altri dispositivi cardiaci impiantabili senza comprometterne la funzione, a condizione di eseguire adeguati accertamenti tecnici per prevenire interferenze elettriche. Il dispositivo Optimizer Smart Mini è stato progettato per poter essere impiantato anche in aggiunta a pacemaker convenzionali, pacemaker leadless, ICD, sistemi di CRT (CRT-P/CRT-D), ICD non endovascolari (sottocutanei o extravascolari), dispositivi temporanei come LifeVest® e dispositivi di monitoraggio impiantabili (ICM). Studi clinici e registri "real-world" documentano che la CCM può essere impiantata in aggiunta a questi dispositivi, mantenendo sicurezza ed efficacia, senza influire sulla funzione dei sistemi preesistenti. In conclusione, la presenza di un altro dispositivo cardiaco impiantabile non rappresenta una controindicazione all'uso della CCM in pazienti selezionati con HF[4,20,39-41].

### *"Non-responder" alla terapia di resincronizzazione cardiaca o con QRS <150 ms*

Un sottogruppo di interesse specifico per l'impianto della CCM è rappresentato dai "non-responder" alla CRT. Nei pazienti con HFrEF che rimangono sintomatici nonostante CRT e OMT, la CCM può determinare benefici clinicamente rilevanti. Nel 2019 Kuschyk et al.[13] hanno valutato l'efficacia della terapia CCM in una popolazione di pazienti con HF in classe NYHA III e FE media del 23%, "non-responder" alla CRT e in OMT. Dopo 6 mesi di terapia CCM è stato documentato un miglioramento del picco di $VO_2$ (1.1 ± 1.6 ml/kg/min, p=0.03), del 6MWT (+52 m, p<0.01) e del MLHFQ (circa 16 punti, p<0.01). Inoltre, è stato registrato un incremento della FE media (2.9 ± 5.8%, p=0.08). Recentemente, Fastner et al.[42] hanno valutato l'impatto della CCM sulle ospedalizzazioni per HF, sulla FE e sulla qualità di vita in pazienti con HFrEF con durata del QRS 120-149 ms rispetto a quelli con QRS <120 ms. Su un totale di 503 pazienti con HFrEF seguiti per un follow-up di 2 anni sono state valutate le ospedalizzazioni durante il primo anno post-impianto. Dei 111 su 455 pazienti con durata del QRS 120-149 ms, la terapia CCM ha ridotto il tasso di ospedalizzazione del 72% (pre vs post-impianto 0.90 vs 0.25 eventi per paziente/anno nei 2 anni; p<0.001). Inoltre, è stato rilevato un aumento significativo della FE (7 ± 9%, p=0.014 vs basale), un miglioramento del punteggio MLHFQ (10 ± 23 punti, p=0.010 vs basale) e della classe NYHA (0.5 ± 0.7 classi, p<0.001 vs basale). Le dimensioni dell'effetto erano simili a quelle osservate in pazienti con QRS <120 ms. Infine, la mortalità nel primo anno post-impianto CCM era del 19% nei pazienti QRS 120-149 ms (non statisticamente significativa rispetto alle predizioni del MAGGIC risk score o del SHFM-Predicted Mortality).

### *Differenti range di frazione di eiezione*

La CCM rappresenta una terapia consolidata ed efficace per i pazienti con HFrEF con FE compresa tra 25% e 45%, sintomatici nonostante OMT. L'utilizzo della CCM al di fuori di questo è consentito dalla normativa europea (marchio CE) e dalle indicazioni presenti nel manuale del dispositivo. L'efficacia della CCM nei sottogruppi con FE <25% e FE >45% è documentata da registri multicentrici e studi clinici (CCM-REG[28], FIX-HF-5[43], FIX-CHF-4[22], pEF[44]). Nei soggetti con FE <25%, pur essendo stato documentato in alcuni studi un miglioramento della qualità di vita, della capacità funzionale e una riduzione delle ospedalizzazioni, non vi è consenso degli esperti sull'utilizzo del dispositivo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



Promettente è l'utilizzo della CCM nei soggetti con HFpEF o HFmrEF. La sua efficacia e sicurezza in questo sottogruppo sono supportate da numerose evidenze cliniche[45,46]. Questo argomento verrà ripreso con maggiore dettaglio nel paragrafo "Nuove evidenze e futuro prossimo della CCM".

### *Pazienti non in terapia medica ottimizzata o con limitazioni all'ottimizzazione*

La mancata ottimizzazione della terapia farmacologica non costituisce una controindicazione assoluta alla CCM qualora siano presenti limitazioni cliniche oggettive (ipotensione, insufficienza renale, intolleranza farmacologica). In questi pazienti, la CCM può migliorare la performance ventricolare e la tolleranza allo sforzo, facilitando in alcuni casi una successiva e più efficace titolazione della terapia farmacologica.

Uno studio attualmente in corso (Fix-GDMT-HF[47]) sta valutando se l'integrazione della terapia CCM alla OMT possa favorire il raggiungimento e la tolleranza delle dosi ottimali dei farmaci indicati. Molti pazienti, infatti, non riescono a raggiungere o mantenere una titolazione adeguata della terapia a causa di effetti collaterali o di una ridotta funzionalità cardiaca, e la CCM, migliorando la contrattilità e il profilo emodinamico senza aumentare il $VO_2$, potrebbe facilitare l'ottimizzazione farmacologica. I risultati potrebbero definire un modello terapeutico integrato, dispositivo–farmaco, in grado di potenziare l'efficacia del trattamento dell'HF.

### *Amiloidosi cardiaca*

Nei pazienti con cardiomiopatie infiltrative, come l'amiloidosi cardiaca, la CCM può essere valutata in presenza di sintomatologia persistente e limitate opzioni terapeutiche alternative. Le evidenze preliminari disponibili suggeriscono che la CCM possa determinare benefici clinicamente rilevanti in termini di qualità di vita, capacità funzionale, burden sintomatologico, parametri ecocardiografici e riduzione delle ospedalizzazioni per HF[48,49].

In questo contesto, Marchese et al.[50] hanno recentemente valutato l'efficacia della terapia CCM su una popolazione di 10 pazienti con amiloidosi cardiaca da transtiretina (ATTR-CCM), in classe NYHA III-IV, con FE compresa tra il 25% e il 45% e sintomi refrattari alla terapia farmacologica ottimale. I risultati hanno mostrato che la CCM è sicura ed efficace a 12 mesi di follow-up: le ospedalizzazioni per HF si sono significativamente ridotte (da 0.18 ± 0.09 a 0.025 ± 0.08 ricoveri/paziente-anno ($p<0.001$), la classe NYHA e la distanza al 6MWT sono migliorate ($p<0.001$) e si è osservato un incremento medio della FE di 4.8 ± 6.1%. Inoltre, tutti i pazienti sono diventati eleggibili al trattamento con tafamidis grazie al miglioramento clinico. Questi dati preliminari suggeriscono che la CCM possa rappresentare una strategia terapeutica fattibile e potenzialmente efficace per i pazienti con cardiomiopatia amiloidotica, supportando la necessità di ulteriori studi, incluso il registro AMY-CCM, attualmente in corso, per definire in modo rigoroso il ruolo della CCM in questa popolazione.

### *Cardiomiopatie genetiche (ipertrofica, laminopatie e titina-correlata)*

Nei pazienti con cardiomiopatie genetiche selezionate, la CCM può essere valutata in presenza di sintomatologia persistente e limitate opzioni terapeutiche alternative. Le evidenze disponibili, seppur prevalentemente osservazionali, suggeriscono un potenziale beneficio in termini di classe funzionale e qualità di vita, con un profilo di sicurezza accettabile; tuttavia, l'indicazione deve essere posta caso per caso in centri con esperienza dedicata.

I pazienti con cardiomiopatia ipertrofica e disfunzione sistolica e/o diastolica progressiva, sintomatici nonostante OMT, frequentemente non risultano eleggibili alla CRT. In tali pazienti, la CCM può rappresentare un'opzione terapeutica alternativa. Evidenze preliminari, incluso il caso clinico di Gragnano et al.[51], hanno documentato miglioramenti clinicamente rilevanti in termini di qualità di vita, burden sintomatologico e parametri ecocardiografici in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva trattati con CCM.

Ulteriori casi clinici hanno suggerito un potenziale ruolo della CCM anche in specifiche cardiomiopatie genetiche, con risposte cliniche significative osservate in pazienti affetti da laminopatia (LMNA) e da cardiomiopatia dilatativa associata a mutazioni troncanti della titina (TTN). Nei pazienti con mutazioni LMNA, D'Onofrio et al.[52] hanno descritto il primo caso di HF trattato con CCM, sfruttando il razionale biologico già ipotizzato da Butter et al.[53], secondo cui la CCM, attraverso la modulazione della via della MAPK, può ridurre o quantomeno rallentare la progressione della patologia sottostante. Dopo un follow-up di 12 mesi, oltre a un miglioramento clinico in termini di qualità di vita e una riduzione delle recidive di HF, sono stati osservati benefici significativi sull'emodinamica cardiaca, documentati da incrementi di FE, strain longitudinale globale (GLS) ed efficienza miocardica. Sono stati inoltre riportati miglioramenti nei biomarcatori di HF (frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B [NT-proBNP], copeptina), riduzione dei marcatori infiammatori (interleuchina-6) e stabilità dei marker di fibrosi (laminina, collagene di tipo III e IV), oltre al mantenimento della funzione renale.

Analogamente, Hesselson e il gruppo dell'Università del Kentucky[54,55] hanno pubblicato sia un primo caso clinico sia una casistica di 8 pazienti con cardiomiopatia correlata a mutazioni del gene *TTN*, inclusi casi di miocardio non compatto. Il razionale proposto si basa sulla fosforilazione post-traduzionale della titina, che potrebbe rappresentare un ulteriore meccanismo di risposta alla CCM, particolarmente rilevante nelle cardiomiopatie genetiche correlate a *TTN*. Inoltre, la modificazione post-traduzionale della troponina T (*TNNT2*) e l'aumento della disponibilità di actina tramite inibizione della proteina chinasi C-δ sono stati ipotizzati come ulteriori meccanismi alla base dei benefici osservati anche in pazienti con mutazioni *TNNT2* e *CSRP3*. In questa popolazione, il miglioramento della classe NYHA e della FE risultava evidente già al follow-up a 3 mesi in 7 pazienti su 8.

Nel complesso, l'evidenza a supporto dell'impiego della CCM nelle cardiomiopatie genetiche, rimane limitata e non consente, allo stato attuale, raccomandazioni generalizzate. La CCM potrebbe essere considerata in pazienti altamente selezionati, nell'ambito di una valutazione multidisciplinare che tenga conto della classe funzionale, del fenotipo genetico, delle comorbilità della traiettoria clinica.

### *Disfunzione del ventricolo destro e insufficienza tricuspidale*

La disfunzione del ventricolo destro lieve-moderata e l'insufficienza tricuspidale non severa non rappresentano una controindicazione alla CCM. Studi ecocardiografici prospettici suggeriscono un miglioramento dell'accoppiamento ventricolo destro–arteria polmonare e delle pressioni polmonari dopo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



CCM. È raccomandata cautela nei pazienti con insufficienza tricuspidale severa o scompenso destro avanzato.

Inoltre, è doveroso sottolineare che la presenza di elettrocateteri in ventricolo destro può causare insufficienza tricuspidale ed è una delle complicanze periprocedurali nell'impianto di cardiostimolatori[56]. Questo effetto è stato riscontrato in pazienti portatori di pacemaker e defibrillatori ma non nei pazienti portatori di dispositivi CCM. I dati provenienti da 651 pazienti arruolati negli studi FIX-HF-5 e FIX-HF-5C e nel registro CCM-REG, non hanno riportato peggioramenti del grado di insufficienza tricuspidale.

In aggiunta, Masarone et al.[57] hanno condotto uno studio pilota disegnato ad hoc su 30 pazienti per valutare l'impatto degli elettrocateteri da CCM sul grado di insufficienza tricuspidale. Tale studio ha valutato a 24 h prima dell'impianto di CCM e al follow-up di 6 mesi la variazione dei parametri ecocardiografici all'eco-color Doppler nella proiezione apicale a 4 camere, come il raggio della superficie di isovelocità prossimale (PISA) e la dimensione della vena contracta. Su 30 pazienti, solo 2 non avevano altri elettrocateteri impiantati in ventricolo destro. Non è stato osservato un peggioramento significativo dei due parametri analizzati rispetto al basale e tale risultato è probabilmente supportato da un miglioramento delle dimensioni e della funzione del ventricolo destro, come dimostrato in un'altra analisi condotta dal gruppo del Monaldi[58].

*Altre valvulopatie*

Non ci sono dati di letteratura in pazienti con HF affetti da insufficienza aortica e/o mitralica di grado severo sottoposti a impianto di CCM, ma in questi casi la terapia CCM può essere presa in considerazione in pazienti selezionati se dopo la correzione della valvulopatia (sostituzione e/o riparazione della valvola aortica o mitralica o intervento di MitraClip) persiste la sintomatologia legata all'HF.

Nel caso in cui l'insufficienza mitralica severa sia funzionale (o secondaria), la terapia CCM può essere considerata in pazienti selezionati prima di procedere all'intervento di correzione della valvola mitrale, dato che il rimodellamento inverso prospettato può diminuire la volumetria del ventricolo sinistro e diminuire il grado di rigurgito rendendo non più indicato l'intervento sulla valvola.

*Insufficienza renale cronica*

L'insufficienza renale cronica rappresenta una comorbilità frequente nei pazienti con HF e può influenzare negativamente la prognosi e la gestione terapeutica. Alcune terapie farmacologiche, raccomandate per l'HF, presentano limitazioni d'uso o richiedono particolare cautela negli stadi avanzati della malattia. La CCM rappresenta un'opzione terapeutica aggiuntiva particolarmente rilevante, poiché la sua efficacia non dipende dalla clearance renale dei farmaci e non richiede aggiustamenti posologici in base alla funzione renale. La CCM è risultata sicura ed efficace anche nei pazienti con compromissione della funzione renale. Dati "real-world" indicano che, nei pazienti trattati con CCM, i parametri della funzione renale, incluse le variazioni della creatinina e della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), restano stabili durante il follow-up (fino a 60 mesi), con una distribuzione degli stadi della malattia renale cronica sostanzialmente invariata, pur in presenza di un lieve declino fisiologico atteso dell'eGFR con l'età[59]. Questi dati supportano l'utilizzo della CCM anche nei pazienti con compromissione renale, pur richiedendo una valutazione clinica e nefrologica accurata per monitorare la progressione dell'insufficienza renale cronica, ottimizzare le terapie concomitanti e pianificare un followup multidisciplinare volto a massimizzare il beneficio clinico.

*Bridge al trapianto o a dispositivi di assistenza ventricolare*

In pazienti con HF avanzato, la CCM può essere considerata come strategia di bridge in casi selezionati, al fine di migliorare la stabilità clinica, ridurre il ricorso al supporto inotropo e consentire una rivalutazione temporale dell'indicazione a trapianto cardiaco o impianto di dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD). In tale contesto, la CCM non sostituisce le terapie avanzate, ma può rappresentare un'opzione di supporto nei pazienti con criteri borderline o in attesa di decisione definitiva o di un cuore compatibile disponibile. Diversi casi clinici ne evidenziano il potenziale[60]: Menichetti et al.[61] hanno riportato il caso di un paziente inizialmente candidato a LVAD in cui la CCM ha favorito la stabilizzazione e il miglioramento clinico. Analogamente, Rodio et al.[62] hanno descritto il caso di un paziente con HFrEF avanzato candidato a trapianto cardiaco che, trattato con CCM, ha mantenuto un follow-up di 18 mesi con ripristino del ritmo sinusale, confermando il ruolo della CCM come strategia di supporto temporaneo e potenziale ponte verso il trapianto in soggetti selezionati.

In definitiva la CCM può essere impiantata in soggetti in cui, dopo aver adottato ed ottimizzato tutte le terapie farmacologiche ed interventistiche raccomandate, non si sia raggiunto un soddisfacente compenso e controllo dei sintomi legati all'HF (Figura 5).

## FOLLOW-UP POST-IMPIANTO

### Ottimizzazione della terapia

L'ottimizzazione della terapia medica rappresenta una fase cruciale del follow-up post-impianto di CCM. Tale fase è essenziale per massimizzare i benefici clinici della terapia, migliorare la gestione dell'HF e prevenire future ospedalizzazioni. Un approccio realmente efficace richiede un modello assistenziale multidisciplinare, che integri competenze cardiologiche, competenze tecniche specialistiche e, quando necessario, il contributo di figure quali infermieri esperti in HF, fisiologi cardiaci ed esperti di riabilitazione. La collaborazione tra il team clinico e quello tecnico consente un monitoraggio globale e personalizzato del paziente, capace di adattare nel tempo la OMT al profilo clinico individuale e alle sue evoluzioni fisiopatologiche. Il percorso di gestione post-impianto può essere schematizzato in diverse fasi, tutte interconnesse tra loro (Figura 6).

La prima fase riguarda la valutazione clinica sistematica, che rappresenta il perno dell'intero follow-up. Il monitoraggio periodico dello stato clinico consente di identificare precocemente cambiamenti nei sintomi, nella capacità funzionale e nella qualità di vita del paziente. Una valutazione efficace deve combinare elementi oggettivi – quali parametri vitali, pressione arteriosa, segni di congestione, variazioni di peso, funzionalità renale – con le informazioni soggettive riportate dal paziente, tra cui il livello di sforzo a cui compare la dispnea, la presenza di astenia, edemi periferici, affaticabilità o ridotta tolleranza allo sforzo. L'integrazione di questi dati permette di individuare tempestivamente le variazioni cliniche e gli eventuali segni di peggioramento dello stato di conge-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



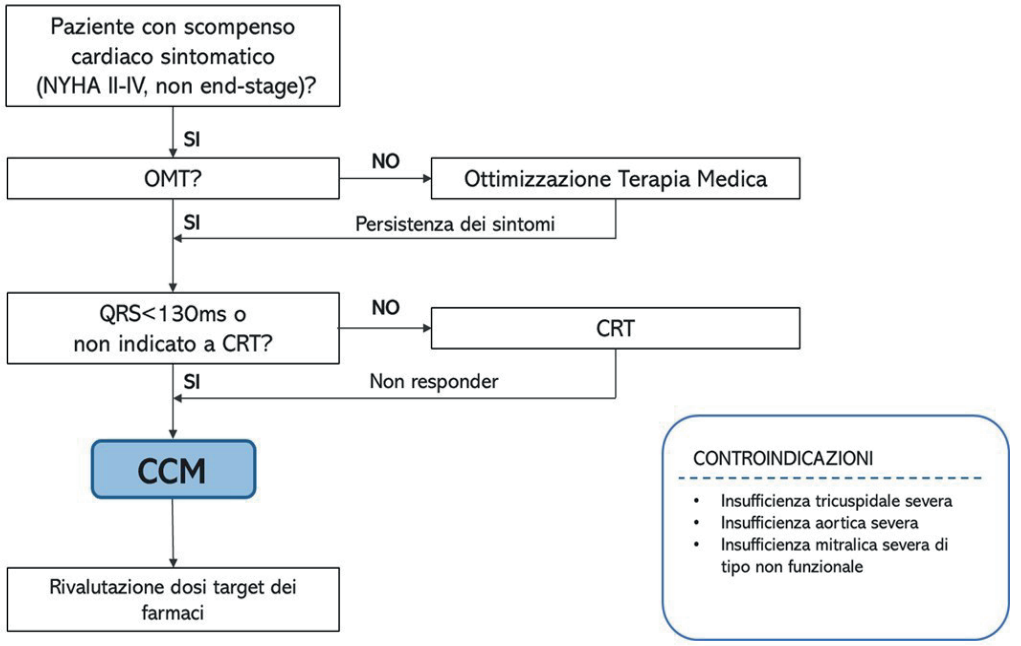


**Figura 5.** Flowchart riassuntiva per la selezione del paziente idoneo alla terapia con modulazione della contrattilità cardiaca (CCM).
CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; OMT, terapia medica ottimale.

**Figura 6.** Schema di follow-up post-impianto di dispositivo per la modulazione della contrattilità cardiaca (CCM).

stione, permettendo interventi tempestivi mirati a ottimizzare la terapia medica e prevenire riacutizzazioni dell'HF.

Una seconda componente fondamentale è rappresentata dal monitoraggio ecocardiografico, che riveste un ruolo chiave nella valutazione della risposta alla terapia CCM. È noto che la CCM esercita i suoi effetti migliorando la meccanica ventricolare e modulando l'omeostasi del calcio intracellulare, con conseguente incremento della contrattilità e dell'efficienza cardiaca in assenza di un aumento del $VO_2$. Questo si traduce in cambiamenti misurabili della FE, del GLS, dei volumi ventricolari e dei tempi di rilassamento diastolico. L'ecocardiografia seriata permette di monitorare nel tempo questi parametri, verificando la presenza di rimodellamento inverso e l'evoluzione della performance ventricolare. L'impiego di software avanzati (es. QStrain Echo)[63], consente inoltre una caratterizzazione più fine del profilo emodinamico e meccanico del paziente, identificando trend precoci sia di miglioramento sia di potenziale deterioramento.

L'ottimizzazione della terapia farmacologica rappresenta un ulteriore pilastro del follow-up post-CCM. Le linee guida internazionali per l'HFrEF stabiliscono che la terapia standard debba basarsi sui quattro pilastri: gli inibitori del sistema renina-angiotensina, inclusi ACE-inibitori, ARB o ARNI; i beta-bloccanti; gli MRA; e gli SGLT2i. L'ottimizzazione di questi farmaci, mediante un'attenta titolazione verso le dosi target, è essenziale per migliorare la prognosi, ridurre i sintomi e stabilizzare la funzione ventricolare. In questo contesto, la CCM svolge un ruolo potenziatore: migliorando la dinamica del calcio intracellulare e la contrattilità miocardica, essa contribuisce ad aumentare la tolleranza del paziente ai farmaci cardine dell'HF[64]. Ciò consente una titolazione più efficace e spesso più rapida verso le dosi raccomandate, riducendo gli episodi di ipotensione sintomatica o intolleranza farmacologica che talvolta limitano l'aderenza alle linee guida. L'integrazione tra

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



terapia farmacologica e CCM produce quindi un effetto sinergico, che si traduce in un miglioramento complessivo della capacità funzionale, della qualità di vita e nella riduzione degli eventi avversi correlati all'HF.

Accanto alla modulazione dei farmaci neurormonali, un aspetto di grande rilevanza riguarda la gestione dei diuretici. Uno degli effetti clinici più apprezzabili della CCM è il miglioramento del profilo emodinamico, spesso accompagnato da una riduzione della congestione cardiaca e sistemica. Questo può permettere nel tempo una graduale riduzione del dosaggio dei diuretici con molteplici benefici: minore rischio di ipovolemia, riduzione degli episodi di ipotensione e prevenzione della disfunzione renale, oltre a una migliore stabilità elettrolitica. Tuttavia, la titolazione della terapia diuretica non può essere effettuata in modo empirico, ma richiede una valutazione clinica integrata e il monitoraggio seriato dei biomarcatori di congestione, come il peptide natriuretico di tipo B e l'NT-proBNP, utili nell'identificazione dei trend di miglioramento o di un eventuale sovraccarico di volume.

Infine, un elemento cruciale del follow-up riguarda la programmazione del dispositivo CCM. Nel tempo possono verificarsi fenomeni di adattamento dei miocardiociti alla stimolazione elettrica. In questo caso, è possibile valutare un incremento del tempo di stimolazione CCM per garantire che il beneficio clinico ottenuto dopo l'impianto venga preservato e possibilmente incrementato nel tempo[65].

Nel complesso, la gestione post-impianto della CCM richiede un approccio integrato, sistematico e altamente personalizzato. La combinazione del monitoraggio clinico, dell'imaging avanzato, dell'ottimizzazione farmacologica e della programmazione del dispositivo offre la possibilità di intervenire precocemente sui cambiamenti fisiopatologici, migliorare la stabilità del paziente e prevenire peggioramenti acuti.

### Ottimizzazione del dispositivo

Il successo clinico della terapia dipende in larga misura da una corretta gestione del dispositivo sia in termini di follow-up ambulatoriale che in termini di compliance del paziente. Il follow-up periodico, infatti, consente di valutare il corretto funzionamento del dispositivo ed eventualmente permette di intervenire per ottimizzare la percentuale di erogazione della CCM e prevenire o correggere eventuali cause di inibizione della terapia. La compliance del paziente – o, in alternativa, di un caregiver – riveste un'importanza significativa poiché il dispositivo, essendo dotato di una batteria ricaricabile, richiede una ricarica settimanale. Si sottolinea tuttavia che il livello di collaborazione richiesto non è eccessivo in quanto il processo di ricarica è estremamente intuitivo e non comporta alcuna difficoltà tecnica. Un aspetto fondamentale per il corretto funzionamento del dispositivo è che i parametri elettrici siano nei range.

Il follow-up della CCM ha diversi obiettivi chiave: a) monitorare la corretta erogazione della terapia, misurando la percentuale di erogazione della CCM rispetto ai battiti eleggibili e rispetto alle ore di erogazione della terapia programmate; b) identificare e correggere eventuali inibizioni della terapia, che possono ridurre significativamente l'impatto clinico della CCM; c) valutare lo stato del sistema, incluso lo stato della carica della batteria, l'impedenza degli elettrocateteri e il segnale endocavitario.

Uno degli aspetti più rilevanti del follow-up è la valutazione della percentuale di erogazione della CCM. Negli studi europei, che hanno valutato l'efficacia della terapia, l'erogazione è stata impostata con 7 cicli della durata di 1 h nell'arco delle 24 h: la percentuale di erogazione più vicina al 100% viene identificata come target ottimale per ottenere un beneficio clinico significativo.

Il dispositivo attualmente ha una frequenza di trascinamento massima di 110 b/min ed è in grado di riconoscere correttamente le extrasistoli ventricolari impedendo che anche queste vengano triggerate. Di conseguenza una quantità significativa di extrasistoli ventricolari o una frequenza stabilmente al di sopra di 110 b/min può inficiare l'efficacia della terapia riducendo la percentuale di erogazione. In caso di percentuali di erogazioni particolarmente basse, al momento del follow-up, può essere importante la valutazione della terapia medica e l'aumento delle ore di erogazione giornaliere. Oltre a fornire la percentuale di erogazione, il programmatore fornisce dei dati statistici che aiutano a meglio comprendere quali possano essere le cause di una bassa percentuale di erogazione durante la fase attiva. In questo modo sarà possibile identificare i fattori che influenzano maggiormente la percentuale di erogazione ed intervenire su di essi.

Come detto in precedenza il dispositivo per l'erogazione della terapia CCM è dotato di una batteria ricaricabile. La ricarica avviene attraverso un caricatore esterno dotato di una testina in grado di caricare per via induttiva il dispositivo. È dotato di un display che permette di verificare: a) lo stato della batteria del caricatore (da 0 a 4 tacche); b) la qualità del segnale di connessione con il dispositivo CCM, c) lo stato della batteria del dispositivo CCM e l'avanzamento della ricarica (da 0 a 4 tacche).

È consigliabile indicare al paziente di scegliere un giorno della settimana in cui ripetere periodicamente la ricarica che può durare dai 60 ai 90 min, variabili in base ai parametri elettrici, alle ore di terapia programmate e alla percentuale erogata. Essendo un passaggio fondamentale, è importante comprendere quanto il paziente sia compliante con tale procedura e, nel caso si renda necessario, identificare un caregiver che possa aiutarlo nella gestione. Oltre ad essere un sistema di ricarica, è anche in grado di notificare al paziente alcune specifiche condizioni sullo stato della terapia. Infatti, attraverso il display può essere notificato al paziente uno specifico codice, identificativo di uno specifico alert. Il codice potrà poi essere riferito al centro di riferimento che valuterà, sulla base del codice, l'opzione di effettuare un follow-up clinico.

In conclusione, il follow-up della terapia CCM è un processo che richiede un'attenta analisi dei parametri di erogazione, la gestione delle cause di inibizione e il monitoraggio continuo dello stato del dispositivo. La revisione delle impostazioni del dispositivo e l'ottimizzazione della programmazione rappresentano strategie chiave per massimizzare l'efficacia della terapia.

## RIABILITAZIONE CARDIOLOGICA E MODULAZIONE DELLA CONTRATTILITÀ CARDIACA: UN PERCORSO VIRTUOSO CHE MASSIMIZZA IL BENEFICIO ATTESO

### Valore aggiunto della riabilitazione cardiologica nella selezione, gestione e follow-up

Le linee guida ESC 2026 attribuiscono alla CR e all'esercizio fisico personalizzato un ruolo ancora più centrale nella gestione dell'HF. L'esercizio personalizzato nell'ambito di una CR multidisciplinare basata sull'esercizio è raccomandato in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



tutti i pazienti stabili, in assenza di controindicazioni, per migliorare la capacità di esercizio e la qualità di vita e ridurre le ospedalizzazioni per tutte le cause (Classe I, livello B1). È inoltre raccomandato l'esercizio personalizzato a lungo termine anche al di fuori del programma formale di CR (Classe I, livello B2), mentre dopo un HF decompensato la CR dovrebbe essere considerata non appena clinicamente sicura (Classe IIa, livello B1)[2].

Questa maggiore enfasi delle linee guida ESC 2026 sulla CR rafforza direttamente il razionale del presente documento: nel paziente candidato o già sottoposto a CCM, la CR rappresenta il contesto ideale per integrare selezione, valutazione funzionale multiparametrica, ottimizzazione della FMT, prescrizione dell'esercizio e follow-up. Sebbene non siano ancora disponibili trial specificamente disegnati per quantificare il beneficio incrementale della riabilitazione dopo impianto di CCM, la convergenza tra gli outcome maggiormente migliorati dalla CCM (sintomi, capacità funzionale, qualità di vita e ospedalizzazioni) e gli obiettivi della CR rende particolarmente coerente un percorso integrato CCM–riabilitazione, come proposto dall'algoritmo HOPES.

Ad oggi il ricorso alla CR in Italia è altamente sottoutilizzato, nonostante siano ormai comprovati gli effetti positivi su mortalità, disabilità, capacità di esercizio e qualità di vita.

Un recente position paper della European Association of Preventive Cardiology (EAPC) ha sottolineato l'importanza dell'adozione sistematica del modello FITT (frequenza, intensità, durata e tipo di esercizio) nella prescrizione dell'attività fisica. Il tipo di esercizio dovrebbe includere anche la modalità di allenamento, come l'esercizio aerobico continuo o intervallato e il coinvolgimento di gruppi muscolari nell'allenamento di resistenza/forza, nonché attività ricreative in linea con le preferenze del paziente[66].

I programmi di CR rappresentano un momento fondamentale per ottimizzare la terapia farmacologica (titolazione, introduzione di nuovi farmaci dopo la stabilizzazione clinica, monitoraggio degli effetti collaterali) e per valutare l'idoneità alle terapie elettriche, inclusa la terapia CCM. L'approccio multidisciplinare peculiare della CR permette di eseguire valutazioni multiparametriche insieme ad ulteriori analisi funzionali che possono svolgere un ruolo chiave nella gestione del paziente. Ad oggi, tuttavia, il valore aggiunto della CR basata sull'esercizio dopo l'impianto di CCM non è ancora stato stimato.

Diversi studi hanno dimostrato come risulti fondamentale, al fine di massimizzare i benefici attesi, la corretta selezione del paziente in base alle sue peculiari caratteristiche: come già detto in precedenza l'utilizzo dell'algoritmo decisionale HOPES può semplificare la candidatura dei pazienti all'impianto di CCM mediante utilizzo di parametri clinici ed ecocardiografici facilmente ottenibili nella pratica clinica quotidiana.

La selezione del paziente nel contesto della CR rappresenta un valore aggiunto grazie a strumenti specifici di questa attività, come la valutazione funzionale mediante test cardiopolmonare o 6MWT, ripetibili più volte. Inoltre, il prolungato periodo di monitoraggio in CR rispetto all'ospedalizzazione acuta e il coinvolgimento di fisioterapisti, nutrizionisti e psicologi possono contribuire a una migliore selezione del paziente idoneo alla CCM, identificando coloro che possono trarre il massimo beneficio dalla terapia e garantendo un corretto tempismo nell'intervento.

L'ambito della CR si rivela poi particolarmente utile per monitorare anche l'efficacia della terapia CCM attraverso: a) rivalutazione clinica ed ecocardiografica; b) rivalutazione della capacità funzionale con i diversi test funzionali utilizzabili; c) valutazione della qualità di vita e del benessere psicofisico (ripetibile); d) valutazione della fragilità (ripetibile).

La CR potrebbe inoltre fornire un importante contributo nella proposizione di programmi riabilitativi specifici per pazienti affetti da HFpEF, cardiomiopatia da laminopatie, insufficienza cardiaca destra, amiloidosi cardiaca, contesti in cui l'impianto di CCM ha già mostrato di poter apportare benefici clinici: l'identificazione precoce di queste condizioni e la possibilità di follow-up più ravvicinati potrebbero portare a ulteriori vantaggi in termini di capacità funzionale, tolleranza all'esercizio e qualità di vita.

### Percorso riabilitativo del paziente con modulazione della contrattilità cardiaca: ruolo nell'implementazione del beneficio atteso

Il paziente con CCM può beneficiare di un percorso riabilitativo strutturato che consente di ottimizzare gli effetti della terapia, migliorare la capacità funzionale, la qualità di vita e ridurre il rischio di riospedalizzazione. Potremmo sinteticamente identificare due diverse fasi nel percorso riabilitativo ognuna delle quali prevede specifiche valutazioni ed azioni:

1. Fase pre-impianto: identificazione e selezione del paziente
   - Valutazione clinica e funzionale.
   - Identificazione precoce dei pazienti eleggibili secondo i criteri di selezione (criteri HOPES).
   - Analisi della capacità funzionale con test da sforzo cardiopolmonare o 6MWT.
   - Valutazione della qualità di vita mediante questionari dedicati.
   - Ottimizzazione della terapia farmacologica per HF prima dell'impianto.
   - Coordinamento con i centri di elettrofisiologia dedicati all'impianto della CCM per un corretto timing dell'intervento, privilegiando le fasi di "stabilizzazione" dell'HF e l'ottimizzazione terapeutica.
2. Fase post-impianto: ottimizzazione della terapia e follow-up in CR.

Dopo l'impianto del dispositivo CCM, il paziente viene inserito in un programma riabilitativo personalizzato, suddiviso in diversi momenti:

A. Valutazione iniziale (prima settimana post-impianto)

Obiettivi:

- Monitoraggio clinico e strumentale per valutare la risposta alla terapia CCM e l'eventuale burden aritmico residuo.
- Ottimizzazione della terapia farmacologica con aggiustamenti basati sulla risposta clinica e le condizioni del paziente.
- Valutazione degli eventuali effetti avversi o complicanze legate all'impianto.
- Educazione del paziente sull'importanza dell'aderenza alla terapia e agli stili di vita, nonché alla gestione del dispositivo, in particolare del meccanismo di ricarica wireless.

Strumenti utilizzati:

- ECG e/o monitoraggio telemetrico (se disponibile) per la valutazione dell'attività del dispositivo.
- Ecocardiogramma di controllo.
- Test da sforzo o 6MWT per monitorare i miglioramenti funzionali e la capacità di esercizio.
- Questionari sulla qualità di vita.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



B. Riabilitazione intensiva (2-4 settimane post-impianto)
Obiettivi:
- Potenziamento della capacità funzionale e tolleranza all'esercizio attraverso un programma di allenamento strutturato.
- Riduzione del rischio cardiovascolare e miglioramento della prognosi.
- Supporto multidisciplinare (fisioterapista, nutrizionista, psicologo) per un approccio globale al paziente.

Programma di allenamento:
- Prescrizione dell'esercizio secondo il modello FITT (frequenza, intensità, tempo e tipo di esercizio).
- Allenamento aerobico (tapis roulant, cyclette, cammino) con modalità continua o allenamento intervallato.
- Esercizi di rinforzo muscolare per migliorare la performance fisica globale.
- Monitoraggio dei parametri vitali e della risposta cardiovascolare all'attività fisica.

C. Mantenimento e follow-up a lungo termine
Obiettivi:
- Monitoraggio periodico degli effetti della CCM con rivalutazioni cliniche ed ecocardiografiche.
- Reinserimento del paziente nella vita quotidiana con un piano di attività fisica personalizzato.
- Valutazione della qualità di vita e supporto psicologico per migliorare l'aderenza alla terapia.
- Possibilità di teleriabilitazione per garantire un follow-up continuo anche a distanza.

Il ruolo della CR nell'implementazione del beneficio atteso della terapia con CCM è riassunto nei punti elencati nella Tabella 2.

**Tabella 2.** Ruolo della riabilitazione cardiologica nell'implementazione del beneficio atteso con la modulazione della contrattilità cardiaca (CCM).

| | Obiettivi | Metodi |
|---|---|---|
| | Migliore selezione del paziente | Identificazione precoce dei candidati ideali e che più di altri possono beneficiare degli effetti della terapia CCM ottimizzandone l'efficacia |
| | Ottimizzazione della terapia post-impianto | Monitoraggio clinico e adeguamento della terapia farmacologica |
| | Miglioramento della capacità funzionale e della qualità di vita | Programmi di esercizio personalizzati per potenziare la tolleranza allo sforzo |
| | Riduzione delle riospedalizzazioni | Follow-up regolare per prevenire le condizioni che possono condurre a peggioramento clinico |
| | Integrazione con i Centri di Elettrofisiologia | Creazione di un network efficace tra ospedali per acuti, riabilitazione cardiologica e specialisti elettrofisiologi per garantire l'accesso alla terapia CCM e il miglior timing dell'intervento |
| | Approccio multidisciplinare | Supporto di fisioterapisti, nutrizionisti e psicologi per una gestione globale del paziente |

## MODULAZIONE DELLA CONTRATTILITÀ CARDIACA E ANALISI DI COSTO-EFFICACIA

Negli ultimi anni, diversi studi hanno esaminato accanto alle valutazioni di efficacia clinica l'impatto in termini economici della terapia CCM, evidenziando che rappresenta una soluzione non solo vantaggiosa dal punto di vista clinico, ma anche costo-efficace rispetto ad altre opzioni terapeutiche standard come la OMT o l'uso di dispositivi impiantabili come CRT e ICD.

Uno dei principali studi è quello di Maniadakis et al.[67], che ha analizzato la terapia CCM nel contesto britannico, concludendo che l'adozione della CCM è altamente costo-efficace. Lo studio ha confrontato il costo totale medio per paziente nel trattamento con CCM+OMT rispetto a OMT da sola, riscontrando che l'aggiunta della CCM portava ad un incremento dei costi di circa £20 000, ma con un guadagno significativo in termini di anni di vita guadagnati (LYs: 7.96 CCM+OMT vs 7.00 OMT) e di anni di vita aggiustati per la qualità (QALYs: 5.26 CCM+OMT vs 4.00 OMT). Il costo incrementale per QALY guadagnato è stato di circa £16 405, ben al di sotto della soglia di costo-efficacia generalmente accettata di £30 000 per QALY. Le analisi stocastiche hanno indicato che il trattamento CCM+OMT è costo-efficace con una probabilità del 99.8% a una soglia di £30 000 per QALY e del 97% a una soglia di £25 000 per QALY. Lo studio conclude dunque che la CCM è una strategia ad alto valore economico, con guadagni significativi sia in termini di anni di vita che di qualità di vita.

Altro studio rilevante è stato condotto da Witte et al.[68] esaminando l'efficacia economica del sistema Optimizer in pazienti in classe NYHA III con FE 25-45% e QRS stretto. Confermando i risultati precedenti (probabilità del 96% che la terapia CCM sia economicamente vantaggiosa a una soglia di £30 000 per QALY), ha anche mostrato che il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) per l'uso del dispositivo CCM è £38 900 per QALY. Questo dato indica il costo aggiuntivo per ogni QALY guadagnato con l'uso della terapia CCM rispetto a OMT. Tale valore risulta inferiore alla soglia generalmente accettata di £50 000 per QALY ed è confrontabile ai QALY riportati per altre terapie come CRT e ICD.

Un ulteriore studio significativo è quello di Narducci et al.[69], che ha analizzato l'efficacia economica della terapia CCM nel contesto economico-sanitario italiano. I risultati hanno mostrato che il trattamento con CCM ha comportato un significativo miglioramento della qualità di vita e una riduzione delle ospedalizzazioni portando così a risparmi economici a lungo termine. Anche in questa analisi, l'ICER per la CCM rispetto a OMT è risultato sotto la soglia di €30 000 per QALY, confermando che la terapia CCM è considerata una tecnologia sanitaria economicamente giustificata.

I benefici clinici della terapia CCM comunque comprendono anche quelli derivanti da una riduzione delle ospedalizzazioni fino al 73%[4] con conseguenti risparmi significativi in termini di costi per i sistemi sanitari. Riducendo le degenze ospedaliere, che rappresentano circa l'85% della spesa per l'HF, la terapia CCM migliora la stabilizzazione emodinamica e di conseguenza anche la qualità di vita dei pazienti, rendendo il trattamento economicamente vantaggioso nel lungo periodo.

Un altro aspetto di costo-efficacia correlato alla CCM è rappresentato dalla sua longevità. A differenza di altre terapie impiantabili come CRT e ICD, che richiedono sostituzioni pe-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



riodiche dei dispositivi, i sistemi CCM sono ricaricabili e hanno una durata media di 20 anni. Ciò riduce i costi a lungo termine poiché non sono necessari interventi chirurgici di sostituzione del dispositivo e relative ospedalizzazioni, consolidando il profilo economico favorevole della terapia.

In sintesi, gli studi e le analisi economiche ad oggi a disposizione supportano l'adozione della terapia CCM come soluzione costo-efficace per il trattamento dell'HF, in particolare per i pazienti con HFrEF sintomatici e QRS stretto. Nonostante il costo iniziale del dispositivo, i benefici a lungo termine, come il miglioramento clinico, la riduzione dei ricoveri e l'aumento della qualità di vita, giustificano l'investimento. Le analisi condotte da Maniadakis, Witte e Narducci evidenziano come la CCM non solo sia vantaggiosa per i pazienti, ma anche sostenibile dal punto di vista dei sistemi sanitari, contribuendo ad ottimizzare le risorse in un contesto sanitario sempre più orientato alla razionalizzazione dei costi.

## NUOVE EVIDENZE E FUTURO PROSSIMO DELLA MODULAZIONE DELLA CONTRATTILITÀ CARDIACA

### Utilizzo nei pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata

Le anomalie nell'omeostasi del $Ca^{2+}$ e del rimodellamento patologico (es. fibrosi) sono presenti anche nell'HFpEF[70,71] e contribuiscono alla rigidità del ventricolo sinistro e alla compromissione diastolica. Si ritiene che i meccanismi mediante i quali la CCM migliora la funzione dei miociti nell'HFrEF possano essere utili anche nell'HFpEF. Ne consegue che sono presenti sia effetti inotropi che lusitropi correlati alla terapia CCM con conseguente rimodellamento intra- ed extramiocitario. La fosforilazione delle proteine cardiache coinvolte nella funzione diastolica come, ad esempio, la titina e la riduzione della fibrosi, possono favorire un miglioramento della funzione diastolica nell'HFpEF.

Le indicazioni per l'impianto della CCM nei pazienti con HFpEF si stanno delineando progressivamente grazie a nuove evidenze cliniche. I candidati ideali sono pazienti sintomatici, tipicamente in classe NYHA II-III, nonostante OMT, con FEVS ≥50% e presenza di marcatori ecocardiografici di disfunzione diastolica e congestizia (es. volume atriale sinistro indicizzato [LAVi] elevato o valori anomali di E/e'). Nonostante un profilo emodinamico apparentemente stabile, molti di questi pazienti presentano limitazioni funzionali significative, qualità di vita compromessa e un'alta frequenza di ospedalizzazioni, evidenziando un importante bisogno clinico insoddisfatto.

Il primo studio ad aver esplorato l'utilizzo della CCM in questa popolazione è stato il CCM-HFpEF, uno studio pilota prospettico pubblicato nel 2022 di Linde et al.[45]. Lo studio ha coinvolto 47 pazienti con HFpEF, impiantati con un dispositivo CCM e seguiti per 24 settimane. I risultati hanno mostrato un miglioramento clinico rilevante: il punteggio KCCQ, indicatore chiave di qualità di vita e sintomi, è aumentato in media di 18 punti, ben oltre la soglia clinicamente significativa. Anche la classe NYHA è migliorata di mezzo livello, mentre indicatori ecocardiografici come LAVi ed E/e' hanno mostrato segnali favorevoli. Sul fronte della sicurezza, non sono state riportate complicanze correlate al dispositivo e il tasso di libertà da eventi è stato del 93.6%. Di particolare interesse il dato osservazionale sulle ospedalizzazioni per HF, ridotte del 67% nell'anno successivo all'impianto rispetto all'anno precedente. Sebbene lo studio non avesse un gruppo di controllo, i risultati indicano un potenziale impatto clinico rilevante della CCM anche nell'HFpEF.

Alla luce delle evidenze disponibili, l'utilizzo della terapia CCM nei pazienti con HF a disfunzione diastolica sintomatici, nonostante OMT, è attualmente autorizzato dalle normative europee (marchio CE) ed è conforme alle indicazioni riportate nel manuale del dispositivo. La CCM risulta pertanto utilizzabile sia nei pazienti con HFrEF che nei pazienti con HFpEF selezionati. L'efficacia e la sicurezza della terapia in questo contesto sono supportate da diverse evidenze cliniche, inclusi registri e studi pilota, tra cui il sopra-descritto CCM-HFpEF, nonché da precedenti contributi sperimentali e clinici.

Al fine di confermare in maniera definitiva l'efficacia della CCM in termini di endpoint clinicamente rilevanti, è attualmente in corso il trial AIM HIGHer[72], uno studio cardine randomizzato, quadruplo cieco e controllato con procedura sham, che prevede l'arruolamento di 1500 pazienti con HFpEF e HFmrEF (FEVS 40-70%). Questo disegno metodologico rigoroso consentirà di valutare in modo robusto l'impatto della CCM su sintomi, capacità funzionale e qualità di vita, oltre che su endpoint "hard" quali ospedalizzazioni per HF e mortalità cardiovascolare.

In conclusione, la CCM rappresenta oggi un'opzione terapeutica già disponibile e regolatoriamente autorizzata per pazienti selezionati con HFpEF sintomatico nonostante OMT. Le evidenze attualmente disponibili ne supportano l'utilizzo clinico in contesti appropriati e suggeriscono un beneficio su sintomi, qualità di vita e capacità funzionale. In questo scenario, la CCM potrebbe configurarsi come la prima terapia elettrica con benefici documentati nella popolazione HFpEF, affiancandosi ai recenti progressi farmacologici, in particolare agli SGLT2i, e offrendo un'opzione concreta a pazienti che permangono sintomatici nonostante un trattamento ottimizzato. I risultati dei trial in corso contribuiranno a definire in modo più preciso il ruolo della CCM lungo lo spettro dell'HFpEF e dell'HFmrEF, rafforzandone il posizionamento clinico futuro. Un miglioramento sostenuto della qualità di vita e della capacità funzionale potrebbe inoltre tradursi in una riduzione del burden ospedaliero, con un impatto positivo sia per i pazienti sia per il sistema sanitario.

### Futuro della modulazione della contrattilità cardiaca in combinazione con sistemi di pacing e defibrillazione

La terapia CCM ha mostrato importanti prospettive di integrazione con altri dispositivi cardiaci impiantabili[73]; in particolare l'associazione con sistemi di pacing e defibrillazione apre scenari di grande interesse clinico e tecnologico. L'impianto concomitante di due dispositivi, CCM e ICD, è già ampiamente descritto, con buoni profili di sicurezza ed efficacia, anche in anatomie complesse, purché siano adottate adeguate strategie di programmazione per evitare interferenze di sensing[74].

Sul piano tecnologico, l'evoluzione più avanzata è rappresentata dai dispositivi integrati (CCM-D), che combinano in un unico generatore la funzione di defibrillazione e la modulazione della contrattilità cardiaca, riducendo così la quantità di hardware impiantato e semplificando follow-up e telemonitoraggio.

Questa tecnologia è disponibile ma non ancora in commercio in quanto è attualmente oggetto di valutazione clinica. In questo contesto si inserisce lo studio INTEGRA-D[75], uno studio prospettico, multicentrico, a braccio singolo, finalizza-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



to a valutare la sicurezza e l'efficacia del sistema OPTIMIZER® Integra CCM-D, un dispositivo impiantabile che integra la terapia CCM e un modulo ICD in un unico dispositivo, con una durata di batteria stimata fino a 20 anni. I dati preliminari ad oggi disponibili indicano che la terapia integrata CCM-D è clinicamente fattibile e sicura, combinando protezione dalla morte cardiaca improvvisa e benefici sintomatici nei pazienti con HFrEF non candidabili a CRT. Si attendono tuttavia i risultati completi dello studio per confermare l'effetto su qualità di vita, ospedalizzazioni e outcome a lungo termine.

In parallelo, la crescente diffusione del pacing del sistema di conduzione (His o branca sinistra) potrebbe favorire in futuro la combinazione tra CCM e tecniche di pacing fisiologico, con l'obiettivo di ottimizzare sia la contrattilità miocardica sia la sincronizzazione elettrica.

Questi sviluppi aprono prospettive interessanti per pazienti con HF sintomatico, QRS stretto e indicazione concomitante a protezione aritmica o pacing: la progressiva integrazione tra CCM e dispositivi di pacing e defibrillazione potrebbe quindi rappresentare una nuova frontiera della terapia con dispositivi dell'HF, capace di combinare supporto inotropo elettrico e protezione aritmica in un'unica strategia terapeutica.

## CONCLUSIONI

La terapia CCM rappresenta oggi una delle opzioni basate su dispositivo più interessanti per il trattamento dell'HF sintomatico con rischio residuo nonostante OMT. Le linee guida ESC 2026[1] ne confermano il ruolo nel panorama delle terapie impiantabili emergenti, riconoscendo i segnali favorevoli su capacità funzionale e qualità di vita nell'HFrEF con QRS stretto e sullo stato di salute nell'HFpEF. Le evidenze più recenti rafforzano inoltre i risultati su sintomi, classe funzionale, qualità di vita, rimodellamento inverso e riduzione delle ospedalizzazioni[8,9,68].

La corretta selezione dei pazienti resta determinante per massimizzare il beneficio. In questo contesto, la forte valorizzazione della CR nelle linee guida ESC 2026 rafforza il modello proposto nel presente documento: l'integrazione tra CCM e CR consente di unire valutazione multiparametrica, ottimizzazione della terapia farmacologica, esercizio personalizzato, monitoraggio della risposta e follow-up, favorendo il corretto timing dell'impianto e la continuità assistenziale attraverso l'algoritmo HOPES.

L'analisi di costo-efficacia ha inoltre evidenziato come la CCM, pur con un investimento iniziale rilevante, possa determinare risparmi nel lungo periodo grazie alla riduzione delle ospedalizzazioni e alla maggiore stabilità clinica dei pazienti trattati. La durabilità del dispositivo e la possibilità di integrazione con programmi di teleriabilitazione ne rafforzano ulteriormente il valore strategico.

In prospettiva, ulteriori studi clinici randomizzati e su larga scala saranno fondamentali per confermare l'impatto della CCM sulla sopravvivenza e sugli outcome cardiovascolari a lungo termine, nonché per definirne il ruolo nei pazienti con HFpEF e in specifici fenotipi di cardiomiopatia. Parallelamente, l'evoluzione tecnologica e la crescente esperienza clinica contribuiranno a perfezionare le modalità di impianto e la programmazione, rendendo questa terapia sempre più centrale nel percorso di cura dei pazienti con HF.

In sintesi, la CCM si configura non solo come un trattamento complementare, ma come un tassello strategico nell'ottimizzazione dell'assistenza ai pazienti con HF, integrando efficacia clinica, sostenibilità economica e potenzialità di sviluppo futuro anche in considerazione dei nuovi apparecchi che avranno anche la funzione di defibrillatore.

## RIASSUNTO

La modulazione della contrattilità cardiaca (CCM) rappresenta una terapia basata su dispositivi per pazienti con scompenso cardiaco sintomatico e rischio residuo nonostante terapia medica ottimizzata. Attraverso l'erogazione di impulsi elettrici non eccitatori durante il periodo refrattario assoluto, la CCM modula l'omeostasi intracellulare del calcio e diversi processi molecolari coinvolti nella funzione miocardica, determinando effetti favorevoli sulla contrattilità e sul rimodellamento ventricolare senza incremento del consumo miocardico di ossigeno. Le evidenze cliniche disponibili documentano miglioramenti della capacità funzionale, della qualità di vita, della classe NYHA e una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, mentre rimangono da consolidare mediante studi randomizzati di adeguata potenza gli effetti sugli outcome cardiovascolari maggiori e sulla mortalità. Il presente position paper ANMCO, realizzato in collaborazione con ITACARE-P, analizza i meccanismi d'azione della CCM, le principali evidenze cliniche, i criteri di selezione dei pazienti, il timing dell'impianto, la gestione del follow-up e gli aspetti di costo-efficacia. Particolare attenzione è dedicata all'integrazione della CCM con la riabilitazione cardiologica, considerata un contesto privilegiato per la valutazione multiparametrica, l'ottimizzazione della terapia farmacologica, la prescrizione personalizzata dell'esercizio e il monitoraggio della risposta clinica e funzionale. In tale contesto viene proposto l'algoritmo HOPES quale modello per favorire una selezione appropriata e tempestiva dei candidati. Sono inoltre discusse le evidenze emergenti relative all'impiego della CCM in differenti fenotipi di scompenso cardiaco e cardiomiopatia e le prospettive offerte dall'integrazione con altre tecnologie impiantabili. Un percorso multidisciplinare che integri terapia medica, CCM e riabilitazione cardiologica può contribuire a massimizzare il beneficio clinico e la continuità assistenziale nei pazienti opportunamente selezionati.

**Parole chiave.** Capacità funzionale; Modulazione della contrattilità cardiaca; Qualità di vita; Riabilitazione basata sull'esercizio; Riabilitazione cardiologica; Scompenso cardiaco; Terapia con dispositivi.

## BIBLIOGRAFIA

**1.** Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res 2023;118:3272-87. https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013

**2.** Køber L, Adamo M, Ruwald AC, et al. 2026 ESC Guidelines for the management of heart failure. Eur Heart J 2026 Aug 28. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag100 [Epub ahead of print].

**3.** Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. Am Heart J 2011;161:329-337.e1-2. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025

**4.** Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. JACC Heart Fail 2018;6:874-83. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.010

**5.** Kuschyk J, Butler J, Fendler T, Varma N. Cardiac contractility modulation: an update. Herzschrittmacherther Elektrophysiol 2025;36:329-35. https://doi.org/10.1007/s00399-025-01118-1

**6.** Chopra V, Abraham WT, Amir O, et al. 2026 iCARDIO Alliance Global Implementation Guidelines on Heart Failure. Global Cardi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



ology 2026;4:165196. https://doi.org/10.4081/cardio.2026.117
**7.** Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. Heart Rhythm 2006;3:1140-7. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.06.031
**8.** Capannoli L, Scacciavillani R, Rocco E, et al. La modulazione della contrattilità cardiaca: un'opzione terapeutica per il paziente con insufficienza cardiaca refrattaria. G Ital Cardiol 2021;22:212-20. https://doi.org/10.1714/3557.35341
**9.** Guarnaccia A, Dal Ferro M, Biffi M, et al. Terapia di modulazione della contrattilità cardiaca: basi molecolari e razionale per l'impiego in modelli di insufficienza cardiaca sistolica e diastolica. G Ital Cardiol 2023;24:646-52. https://doi.org/10.1714/4068.40533
**10.** Zhang DM, Navara R, Yin T, et al. Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis. Nat Commun 2021;12:5558. https://doi.org/10.1038/s41467-021-25730-0
**11.** Kuschyk J, Falk P, Demming T, Marx O, Morley D, Rao I, Burkhoff D. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. ESC Heart Fail 2021;23:1160-9. https://doi.org/10.1002/ejhf.2202
**12.** Wiegn P, Chan R, Jost C, et al. Safety, performance, and efficacy of cardiac contractility modulation delivered by the 2-lead Optimizer Smart system: the FIX-HF-5C2 study. Circ Heart Fail 2020;13:e006512. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512
**13.** Kuschyk J, Nägele H, Heinz-Kuck K, et al. Cardiac contractility modulation treatment in patients with symptomatic heart failure despite optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy (CRT). Int J Cardiol 2019;277:173-7. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.086
**14.** Röger S, Said S, Kloppe A, et al. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads. J Cardiol 2017;69:326-32. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.06.015
**15.** Kloppe A, Mijic D, Schiedat F, et al. A randomized comparison of 5 versus 12 hours per day of cardiac contractility modulation treatment for heart failure patients: a preliminary report. Cardiol J 2016;23:114-9. https://doi.org/10.5603/CJ.a2015.0073
**16.** Liu M, Fang F, Luo XX, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: a case-control study. Int J Cardiol 2016;206:122-26. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.071
**17.** Kloppe A, Lawo T, Mijic D, Schiedat F, Muegge A, Lemke B. Long-term survival with cardiac contractility modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. Int J Cardiol 2016;209:291-5. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.001
**18.** Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients. Int J Cardiol 2015;183:76-81. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.178
**19.** Röger S, Michels J, Heggemann F, Stach K, Rousso B, Borggrefe M, Kuschyk J. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. J Electrocardiol 2014;47:936-40. https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.08.011
**20.** Schau T, Seifert M, Meyhöfer J, Neuss M, Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. Europace 2011;13:1436-44. https://doi.org/10.1093/europace/eur153
**21.** Yu CM, Chan JYS, Zhang Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. JACC Cardiovasc Imaging 2009;2:1341-9. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.07.011
**22.** Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. Eur Heart J 2008;29:1019-28. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn020
**23.** Nägele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. Europace 2008;10:1375-80. https://doi.org/10.1093/europace/eun257
**24.** Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. Eur Heart J 2004;25:650-5. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.027
**25.** Pappone C, Rosanio S, Burkhoff D, et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2002;90:1307-13. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02868-0
**26.** Pappone C, Vicedomini G, Salvati A, et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. Heart Fail Rev 2001;6:55-60. https://doi.org/10.1023/A:1009807309006
**27.** Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, Raval NY, Kuschyk J, Stewart Coats AJ. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life. ESC Heart Fail 2020;7:2922-32. https://doi.org/10.1002/ehf2.12902
**28.** Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2019;21:1103-13. https://doi.org/10.1002/ejhf.1374
**29.** Biffi M, Aspromonte N, Bongiorni MG, et al. Modulazione della contrattilità cardiaca nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta: revisione critica delle evidenze ed aspetti decisionali pratici. G Ital Cardiol 2021;22:727-41. https://doi.org/10.1714/3660.36450
**30.** Yuecel G, Gaasch L, Kodeih A, et al. Device-therapy in chronic heart failure: cardiac contractility modulation versus cardiac resynchronization therapy. ESC Heart Fail 2025;12:456-66. https://doi.org/10.1002/ehf2.15067
**31.** Masarone D, Rao I, Pacileo G. HOPE for a better selection of patients for cardiac contractility modulation. Expert Rev Med Devices 2023;20:525-8. https://doi.org/10.1080/17434440.2023.2217329
**32.** Ruzzolini M, Giallauria F, Fattirolli F, et al. Cardiac contractility modulation in patients with heart failure: the added value of cardiac rehabilitation in identification, management, and follow-up. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev 2024;21:200284. https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200284
**33.** Masarone D, Falco L, D'Onofrio A, Nigro G, Ammendola E, Pacileo G. Response to levosimendan predicts response to cardiac contractility modulation therapy: a pilot study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2024;77:703-5. https://doi.org/10.1016/j.rec.2024.02.012
**34.** ClinicalTrials.gov. The Predictive Value of Dobutamine Echo-stress in the Clinical Response to CCM Therapy in Advanced HF (PREDICT-CCM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06973902 [ultimo accesso 29 settembre 2026].
**35.** Fastner C, Yuecel G, Rudic B, et al. Cardiac contractility modulation in patients with ischemic versus non-ischemic cardiomyopathy: results from the MAINTAINED observational study. Int J Cardiol 2021;342:49-55. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.048
**36.** Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016;375:1221-30. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029
**37.** Manganelli G, Fiorentino A, Ceravolo G, et al. Use of cardiac contractility modulation in an older patient with non-ischemic dilated cardiomyopathy: a case report. Clin Pract 2021;11:835-40. https://doi.org/10.3390/clinpract11040098
**38.** Shin JW, Atoot R, Heyer M, Jamal S. Does cardiac contractility modulation therapy reduce atrial fibrillation burden? J Innov Card Rhythm Manag 2022;13:5202-4. https://doi.org/10.19102/icrm.2022.13104
**39.** Kuschyk J, Stach K, Tülümen E, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: first single-center experience with other cardiac implantable electronic devices. Heart Rhythm 2015;12:2230-8. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.06.022
**40.** Röger S, Rudic B, Akin I, et al. Long-term results of combined cardiac contractility modulation and subcutaneous defibrillator therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Clin Cardiol 2018;41:518-24. https://doi.org/10.1002/clc.22919
**41.** Pavani G, Garrone P, Varalda G, Previti A, Bianco M, Chinaglia A. Navigating the lead paradox: successful co-implantation of cardiac contractility modulation device and a Micra leadless pacemaker. J Cardiovasc Electrophysiol 2026;37:434-7. https://doi.org/10.1111/jce.70244
**42.** Fastner C, Varma N, Rao I, et al. Cardiac contractility modulation in heart failure with reduced ejection fraction patients with QRS duration 120-149 ms: reduction in heart failure hospitalizations and improvement in functional outcome. Heart Rhythm 2025;22:1756-62. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.09.038
**43.** Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al.; FIX-HF-5 Investigators and Coordinators. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. J Card Fail 2011;17:710-7. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.05.006
**44.** Kuschyk J, Falk P, Demming T, et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. Eur J Heart Fail 2021;23:1160-9. https://doi.org/10.1002/ejhf.2202
**45.** Linde C, Grabowski M, Ponikowski P, Rao I, Stagg A, Tschöpe C. Cardiac contractility modulation therapy improves health status in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study (CCM HFpEF). Eur J Heart Fail 2022;24:2275-84. https://doi.org/10.1002/ejhf.2619
**46.** Tschöpe C, Van Linthout S, Spillmann F, et al. Cardiac contractility modulation signals improve exercise intolerance and maladaptive

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.169 Fri, 06 Nov 2026, 20:03:27



regulation of cardiac key proteins for systolic and diastolic function in HFpEF. Int J Cardiol 2016;203:1061-6. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.208

**47.** ClinicalTrials.gov. CCM and Implementation of Guideline-Directed Medical Therapy in Patients With Heart Failure (Fix-GDMT-HF). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06580392 [ultimo accesso 29 settembre 2026]

**48.** Marchese P, Gennaro F, Mazzotta G, et al. Cardiac contractility modulation therapy in patients with amyloid cardiomyopathy and heart failure: case report, review of the biophysics of CCM function, and AMY-CCM registry presentation. J Clin Med 2023;12:1184. https://doi.org/10.3390/jcm12031184

**49.** Díaz Expósito A, Pérez Cabeza AI, Márquez Camas P, Robles Mezcua A, García Pinilla JM. Cardiac contractility modulation as a novel therapeutic approach in transthyretin amyloid cardiomyopathy to improve eligibility to stabilizer therapy: a case report. Eur Heart J Case Rep 2025;9:ytaf608. https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaf608

**50.** Marchese P, Gennaro F, Mazzotta G, et al. Efficacy of contractility modulation therapy in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, mildly reduced to reduced EF and NYHA III and IV: a multicentric, prospective pilot study for AMY-CCM Registry. J Cardiovasc Dev Dis 2025;12:380. https://doi.org/10.3390/jcdd12100380

**51.** Gragnano F, Munciguerra O, Mattera Iacono A, et al. Device therapy nello scompenso cardiaco cronico: un caso di cardiomiopatia ipertrofica trattato con terapia di modulazione della contrattilità cardiaca. G Ital Cardiol 2022;23(12 Suppl 2):23S 26S. https://doi.org/10.1714/3949.39289

**52.** D'Onofrio A, Palmiero G, D'Alterio G, De Vivo S, Maione B, Leonardi S. First human implant of the cardiac contractility modulation in patient with dilated cardiomyopathy-related laminopathy. HeartRhythm Case Rep 2023;9:381-5. https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2023.03.011

**53.** Butter C, Rastogi S, Minden HH, Meyhöfer J, Burkhoff D, Sabbah HN. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2008;51:1784-9. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.036

**54.** Hesselson AB, Hesselson HH, Leung S, Vaidya G. Normalization of ventricular function after cardiac contractility modulation in noncompaction cardiomyopathy heterozygous positive for a pathologic TTN gene variant. HeartRhythm Case Rep 2022;8:449-52. https://doi.org/ 10.1016/j.hrcr.2022.03.016

**55.** Hesselson AB, Vaidya G, Kolodziej A. Genetic cardiomyopathy and significant systolic heart failure treated with cardiac contractility modulation therapy. Heart Rhythm O2 2024;5:592-6. https://doi.org/10.1016/j.hroo.2024.06.008

**56.** Chang JD, Manning WJ, Ebrille E, Zimetbaum PJ. Tricuspid valve dysfunction following pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation. J Am Coll Cardiol 2017;69:2331-41. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.055

**57.** Masarone D, Kittleson MM, De Vivo S, et al. Effects of cardiac contractility modulation electrodes on tricuspid regurgitation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a pilot study. J Clin Med 2023;11:7442. https://doi.org/10.3390/jcm11247442

**58.** Contaldi C, De Vivo S, Martucci ML, et al. Effects of cardiac contractility modulation therapy on right ventricular function: an echocardiographic study. Appl Sci 2022;12:7917. https://doi.org/10.3390/app12157917

**59.** Yuecel G, Yazdani B, Schreiner K, et al. Long-term renal function with cardiac contractility modulation therapy. Cardiorenal Med 2024;14:385-96. https://doi.org/10.1159/000539259

**60.** Masarone D, Petraio A, Fiorentino A, et al. Use of cardiac contractility modulation as bridge to transplant in an obese patient with advanced heart failure: a case report. Front Cardiovasc Med 2022;9:833143. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.833143

**61.** Menichetti F, Solari M, Salvetti E, et al. Cardiac contractility modulation as bridge to recovery in a patient with advanced heart failure evaluated for left ventricular assist devices: a case report and review of literature. Front Cardiovasc Med 2025;12:1516574. https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1516574

**62.** Rodio, G, Ludovico, M, Angelini, A, et al. Cardiac contractility modulation therapy in a transplant candidate patient with advanced heart failure to improve cardiac function and restore sinus rhythm. Hearts 2025;6:1. https://doi.org/10.3390/hearts6010001

**63.** Vallelonga F, Airale L, Tonti G, et al. Introduction to hemodynamic forces analysis: moving into the new frontier of cardiac deformation analysis. J Am Heart Assoc 2021;10:e023417. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023417

**64.** Masarone D, Kittleson MM, D'Onofrio A, et al. Basic science of cardiac contractility modulation therapy: Molecular and electrophysiological mechanisms. Heart Rhythm 2024;21:82-8. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.09.021

**65.** Cappannoli L, Scacciavillani R, Rocco E, et al. Cardiac contractility modulation for patient with refractory heart failure: an updated evidence-based review. Heart Fail Rev 2021;26:227-35. https://doi.org/10.1007/s10741-020-10030-4

**66.** Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol 2022;29:230-45. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab007

**67.** Maniadakis N, Fragoulakis V, Mylonas C, Sharma R, Stewart Coats AJ. Economic evaluation of cardiac contractility modulation (CCM) therapy with the Optimizer IVs in the management of heart failure patients. International Cardiovascular Forum Journal 2015;4:43-52 https://doi.org/10.17987/icfj.v4i0.173

**68.** Witte K, Hasenfuss G, Kloppe A, et al. Cost-effectiveness of a cardiac contractility modulation device in heart failure with normal QRS duration. ESC Heart Fail 2019;6:1178-87. https://doi.org/10.1002/ehf2.12526

**69.** Narducci ML, Nurchis MC, Ballacci F, et al. Cost-utility of cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced ejection fraction in Italy. ESC Heart Fail 2024;11:229-39. https://doi.org/10.1002/ehf2.14538

**70.** Heinzel FR, Hegemann N, Hohendanner F, et al. Left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction – molecular mechanisms and impact on right ventricular function. Cardiovasc Diagn Ther 2020;10:1541-60. https://doi.org/10.21037/cdt-20-477

**71.** Runte KE, Bell SP, Selby DE, et al. Relaxation and the role of calcium in isolated contracting myocardium from patients with hypertensive heart disease and heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail 2017;10:e004311. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004311

**72.** ClinicalTrials.gov. Assessment of CCM in HF With Higher Ejection Fraction (AIM HIGHer). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05064709 [ultimo accesso 29 settembre 2026].

**73.** Russo AM, Desai MY, Do MM, et al. ACC/AHA/ASE/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR 2025 Appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators, cardiac resynchronization therapy, and pacing. J Am Coll Cardiol 2025;85:1213-85. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.11.023

**74.** Ju Y, Wang MJ, Ji Y, Tang J, Wang Z, Zhao Q. Cardiac contractility modulation: a novel adjunctive therapy for heart failure patients undergoing treatment with implantable cardioverter defibrillators. Curr Cardiol Rep 2025;27:152. https://doi.org/10.1007/s11886-025-02281-0

**75.** ClinicalTrials.gov. Assessment of Combined CCM and ICD Device in HFrEF (INTEGRA-D). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05855135 [ultimo accesso 29 settembre 2026].