



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

95

- 7 AGO. 2019

DECRETO N. DEL

OGGETTO: Linee di indirizzo regionali per l'impiego di defibrillatori e pacemaker. Recepimento.
Istituzione del team regionale di esperti per la valutazione di avvisi di sicurezza e/o alert relativi a ICD e PM.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce il documento "Linee di indirizzo regionali per l'impiego di defibrillatori e pacemaker" licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale dei Dispositivi Medici nella seduta del 11.12.2018. Contestualmente si istituisce un team regionale di esperti per la valutazione degli avvisi di sicurezza e/o alert relativi a ICD e PM.

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITÀ E SOCIALE

- VISTA la D.G.R. n. 2700 del 29.12.2014 "Modifica alla Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei dispositivi medici. Revoca della DGR n. 2517 del 4 agosto 2009 e della DGR n. 2988 del 6 ottobre 2009" la quale assegna alla Commissione Tecnica Regionale dei Dispositivi Medici – come rinnovata con D.G.R. n. 206 del 28.2.2017 - il compito di redigere linee guida/documenti di indirizzo e percorsi diagnostico-terapeutici regionali inerenti alla materia dei dispositivi medici, stabilendo altresì che le determinazioni della CTR-DM, valutate efficacia e sostenibilità economica delle stesse, siano recepite e rese vincolanti con provvedimento del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale;
- VISTI i propri decreti n. 149 del 30.6.2017 e n.157 del 4.9.2017 di istituzione a supporto della suddetta CTR-DM di un "Gruppo di lavoro su defibrillatori e pacemaker" cui si è affidato il compito di elaborare un documento contenente linee di indirizzo per l'uso appropriato e razionale di tali dispositivi;
- ESAMINATO il documento Linee di indirizzo regionali per l'impiego di defibrillatori e pacemaker, elaborato dal citato gruppo di lavoro, come licenziato dalla CTR-DM nella seduta del 11.12.2018, contenente raccomandazioni per l'uso appropriato e razionale di defibrillatori e pacemaker, inclusi gli specifici requisiti da richiedere ai centri presso i quali viene eseguita la procedura di estrazione degli elettrocaterteri;
- RILEVATA la necessità di assicurare a livello regionale la gestione omogenea di avvisi di sicurezza /incidenti/ segnalazioni che coinvolgono ICD (*implantable cardioverter-defibrillator*) e PM (*pacemaker*);
- VISTA la L.R. 25.10.2016, n. 19 - Istituzione dell'ente di *governance* della sanità veneta denominato "Azienda per il governo della Sanità della Regione del Veneto-Azienda Zero". Disposizioni per la individuazione dei nuovi ambiti territoriali delle Aziende ULSS -;

DECRETA

1. di recepire il documento “Linee di indirizzo regionali per l’impiego di defibrillatori e pacemaker” di cui all’**Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
2. di rinviare a successivo proprio atto l’individuazione dei centri presso i quali eseguire la procedura di estrazione degli elettrocatereteri, sulla base dei requisiti elencati nel suddetto **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
3. di istituire un team di esperti regionale per la valutazione e l’omogenea gestione degli avvisi di sicurezza e/o *alert* relativi a ICD e PM - composto da almeno tre cardiologi elettrofisiologi con esperienza nella gestione di PM e ICD, un ingegnere clinico e il referente regionale della dispositivo vigilanza (RRV) – per la cui nomina si rinvia a successivo proprio atto;
4. di incaricare Azienda Zero del controllo periodico degli indicatori di monitoraggio riportati nella relativa sezione del documento di cui all’**Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
5. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
6. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to Dr. Domenico Mantoan



Linee di indirizzo regionali per l'impiego di defibrillatori e pacemaker
(Documento redatto dal Gruppo di Lavoro su defibrillatori e pacemaker, licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Dispositivi Medici nella seduta del 11.12.2018 ex DGR n. 206/28.2.2017)

Premessa.

Le aritmie cardiache possono compromettere o limitare la vita di un paziente che ne è affetto. In alcuni casi, le aritmie cardiache vengono trattate con l'impianto di pacemaker (PM) e defibrillatori (ICD).

Il PM permette di supplire alla funzione del sistema di conduzione cardiaco, ossia produrre il battito cardiaco e condurlo lungo le camere cardiache, stimolando elettricamente la contrazione del cuore quando questa non viene assicurata in maniera normale. E' spesso utilizzato per gestire le bradiaritmie, alterazioni della attività elettrica cardiaca che provocano una frequenza ventricolare troppo bassa che può condurre ad ipoperfusione sistemica e, in ultima analisi, ad arresto cardiaco. Le forme permanenti di bradiaritmia sono generalmente causate da blocchi della conduzione seno atriale o atrio-ventricolare (AV)¹.

L'ICD invece, oltre ad essere un pacemaker a tutti gli effetti, può erogare terapie quali shock elettrici intracavitari o stimolazioni ventricolari rapide (ATP) in grado di interrompere aritmie ventricolari pericolose per la vita e riportare il cuore ad un ritmo normale. I pazienti candidati a ricevere tale dispositivo sono quelli sopravvissuti ad un arresto cardiocircolatorio o ad aritmie ventricolari pericolose, oppure quelli affetti da cardiopatie potenzialmente a rischio di sviluppare tali aritmie.

L'impiego della resincronizzazione cardiaca (CRT), ovvero stimolazione biventricolare, trova invece indicazione nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario alla sola terapia farmacologica, ridotta funzione ventricolare sinistra e ritardo della conduzione elettrica del cuore tale da determinare una asincronia nella contrazione delle camere ventricolari. La finalità della CRT è quella di resincronizzare la contrazione ventricolare in modo da migliorare l'efficienza contrattile ventricolare e con essa la perfusione dei vari organi. Tale stimolazione si ottiene aggiungendo ai comuni cateteri da stimolazione o da defibrillazione ventricolare, posizionati in ventricolo destro, un catetere per la stimolazione ventricolare sinistra posizionato in una delle vene cardiache. A seconda che la CRT sia associata ad un pacemaker o ad un defibrillatore parleremo di CRT-P o di CRT-D.²

Da un punto di vista tecnico PM e ICD sono composti da: un generatore di impulsi, che fornisce il segnale di uscita alla muscolatura cardiaca e utilizza l'energia immagazzinata nella batteria per stimolare il cuore. La connessione elettrica tra il cuore e il generatore di impulsi è fornita da uno o più elettrocateri, che hanno in punta l'elettrodo fissato al muscolo cardiaco. Lo scopo degli elettrocateri è quello di fornire uno stimolo elettrico, rilevare l'attività elettrica cardiaca intrinseca o entrambi. La composizione, la forma e la dimensione di un elettrocaterere variano notevolmente da un modello all'altro, così come esistono diversi tipi di fissaggio alla parete endocardica ("a barbe" o "a vite") e diverse polarità (mono o bipolare).

I moderni PM e ICD possono avere la funzione rate-response, ossia possono regolare la loro frequenza di stimolazione sulla base di un parametro fisiologico/fisico rappresentativo delle necessità metaboliche o dell'attività fisica del soggetto, misurato da sistema-sensore ed incorporato nel generatore e/o nell'elettrocaterere.

I PM e gli ICD sono comunemente suddivisi in tre categorie a seconda delle camere cardiache con le quali interagiscono:

- pacemaker monocamerale: un solo elettrocaterere che agisce in atrio destro (AD) o in ventricolo destro (VD);
- pacemaker bicamerale: due elettrocateri posizionati rispettivamente in AD e VD;
- pacemaker biventricolare: oltre agli elettrodi in atrio e/o VD ne viene collocato uno in una diramazione del seno coronarico per la stimolazione del ventricolo sinistro.



Secondo il report dell'European Heart Rhythm Association 2017, complessivamente, tra i paesi membri dell'ESC, nel 2016 sono stati eseguiti 105.730 impianti di ICD (101 impianti per milione di abitanti), 547.586 impianti di PM (524 impianti per milione di abitanti) e 87.654 impianti di CRT (85 impianti per milione di abitanti)^{3*}.

Per quanto riguarda gli ICD, tra i paesi membri ESC il numero medio di impianti di ICD per milione di abitanti è stato approssimativamente lo stesso tra il 2016 e il 2015 (101 vs 102). Il tasso di impianto maggiore si osserva in Germania (334 per milione di abitanti), seguita da San Marino, Finlandia ed Italia (rispettivamente con 300, 237 e 234 impianti per milione di abitanti).

Il tasso medio di impianti di PM tra i paesi membri dell'ESC è stato leggermente maggiore nel 2016 rispetto al 2015 (524 vs 518 impianti per milione di abitanti). Considerando il numero di impianti per milione di abitanti, il tasso di impianto maggiore si osserva in Germania (1.364 impianti per milione di abitanti), seguita dalla Finlandia (1.124 impianti per milione di abitanti) e dall'Italia (1.050 impianti per milione di abitanti).

Per quanto riguarda la CRT, nel 2016 si è verificato un lieve aumento nel numero di impianti (87.654 vs 84.205) e nel tasso di impianti per milione di abitanti (85 vs 82) rispetto al 2015. Il tasso di impianto maggiore è quello della Germania (267 per milione di abitanti), seguito dall'Italia (211 impianti per milione di abitanti)³.

In tabella 1 si riporta il numero di impianti per milione di abitanti di ICD, PM e CRT (sia defibrillatori che pacemaker) in Europa (solo paesi dell'Unione Europea), Italia e Veneto da cui si apprezza che il Veneto risulta in linea con il dato nazionale per i pacemaker e si colloca tra il valore europeo e quello nazionale per quanto riguarda gli ICD e CRT (sia defibrillatori che pacemaker).

Tabella 1. Numero di impianti per milione di abitanti (anno 2016)

	Europa*	Italia*	Veneto§
Defibrillatori (ICD)	128	234	169
Pacemaker (PM)	705	1050	1.010
Defibrillatori e pacemaker CRT	111	211	177

* Fonte: report dell'European Heart Rhythm Association (2017) (per i dati europei sono stati inclusi solo i paesi dell'Unione Europea).

§ Il numero di impianti per milione di abitanti è stato calcolato considerando i consumi di dispositivi (DWH regionale) e la popolazione residente in Veneto al 1 gennaio 2016 (ISTAT)

Dato di spesa

Nel 2017 in Regione Veneto sono stati impiantati 1.391 ICD (per una spesa di circa 17 milioni di €) e 5.256 PM (per una spesa di circa 11 milioni di €)[†].

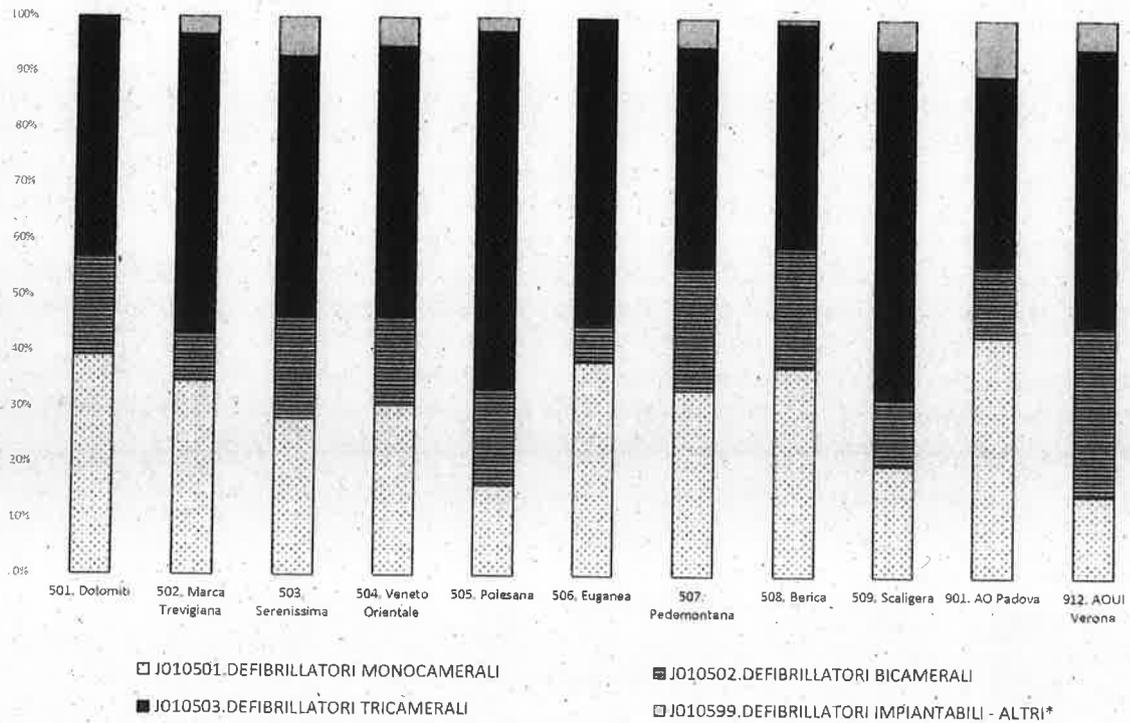
In milioni di abitanti, il consumo di ICD è stato di 145, quello di PM di 1.015 e quello di CRT di 194 CRT. Dall'analisi dei consumi per classe di dispositivi, si nota una variabilità nella distribuzione del consumo delle diverse tipologie di defibrillatori e di pacemaker tra le Aziende Sanitarie del Veneto (Figura 1 e 2).

* Dati relativi al 2017 non ancora disponibili. Si sottolinea che sono inclusi anche i dati relativi a paesi non appartenenti all'UE, ma membri ESC.

† Fonte DWH regionale (agosto 2018); estrazione per CND J0101-PACEMAKER e per CND J0105-DFIBRILLATORI IMPIANTABILI, accessori esclusi.

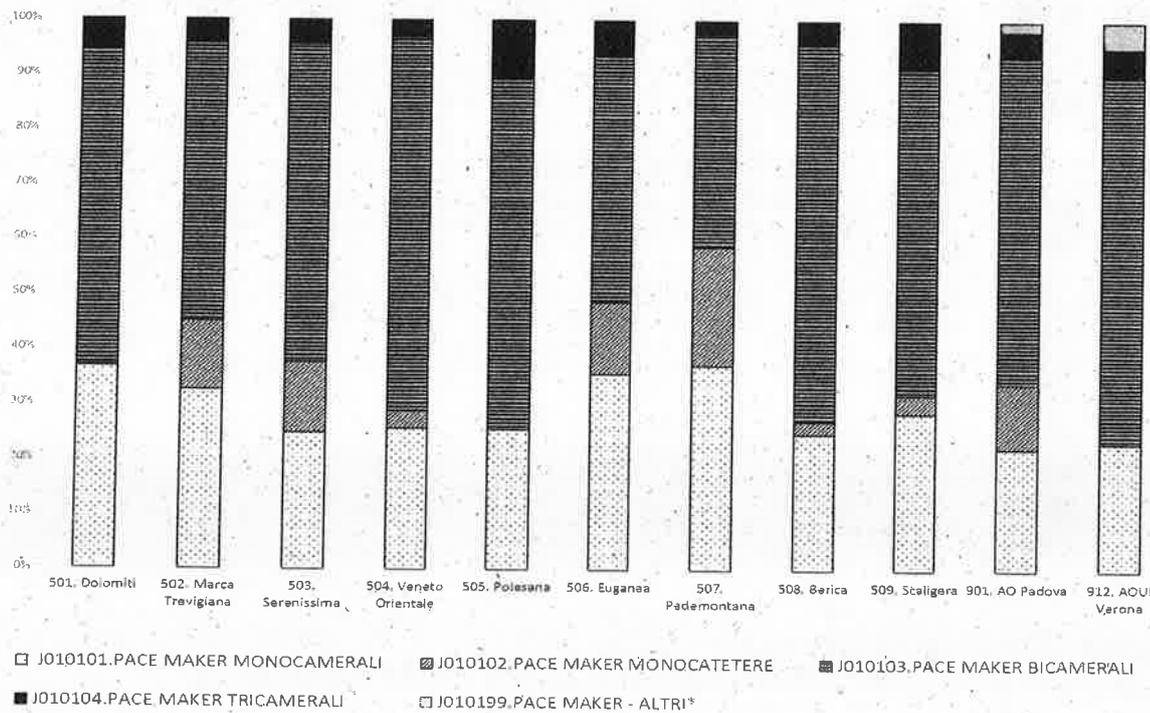


Figura 1. Consumo di defibrillatori impiantabili per Azienda Sanitaria – anno 2017



* defibrillatore sottocutaneo

Figura 2. Consumo di pacemaker per Azienda Sanitaria – anno 2017



* pacemaker leadless



Quesito 1. Quali sono le indicazioni delle diverse tipologie di PM (monocamerale e bicamerale) in funzione delle condizioni cliniche dei pazienti?

Raccomandazioni

PM monocamerale

1.1 Il PM monocamerale ventricolare con funzione rate-response è raccomandato per pazienti con fibrillazione atriale (FA) permanente e blocco atrio-ventricolare (AV).

Livello della prova: V

Forza della raccomandazione: A

PM bicamerale

1.2 Il PM bicamerale con programmazione finalizzata a preservare la conduzione AV spontanea è il PM di prima scelta in pazienti con indicazione a stimolazione permanente per malattia del nodo del seno.

Livello della prova: I vs stimolazione monocamerale ventricolare e II vs stimolazione monocamerale atriale

Forza della raccomandazione: A

1.3 Il PM bicamerale dovrebbe essere preferito rispetto al monocamerale nei pazienti in ritmo sinusale con indicazione a stimolazione permanente per blocco AV.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

1.4 Nei pazienti con sincope riflessa asistolica e indicazione a stimolazione permanente è raccomandato l'utilizzo di PM bicamerale possibilmente con isteresi (algoritmo "rate-drop response") che contrasti la caduta repentina di frequenza.

Livello della prova: V

Forza della raccomandazione: A

1.5 Nei pazienti con sincope seno carotidea e indicazione a stimolazione permanente, la stimolazione bicamerale è la modalità di pacing da preferire.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: A

1.6 Nei pazienti con sincope vaso-vagale cardioinibitoria indotta dal tilt test e indicazione a stimolazione permanente, la stimolazione bi-camerale è la modalità di pacing da preferire.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: A

Commento

Le raccomandazioni del presente quesito relative ai PM sono state estrapolate dalle linee-guida (LG) europee sul pacing (2013 ESC - Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy)¹ di riferimento per l'impianto di PM, convertendo il livello di evidenza (LE) e la forza della raccomandazione (FR) delle LG nella classificazione adottata dal Piano Nazionale Linee Guida (PNLG). Relativamente alle indicazioni sui pazienti con sincope sono state considerate sia le LG ESC 2013 sul *pacing* sia le più recenti LG ESC 2018 sulla sincope.⁵

Si sottolinea che, come riportato nell'obiettivo del documento, nel presente quesito sono riportate solo le raccomandazioni relative alla modalità di stimolazione distinte in stimolazione mono- e bi-camerale,



pertanto per le indicazioni alla stimolazione permanente si rimanda a tali LG di riferimento per il *pacing* e la *sincope* †.

PM monocamerale

In linea generale, è sempre raccomandato l'uso di un PM bicamerale ad eccezione dei pazienti con FA permanente e blocco AV in cui è raccomandato il PM monocamerale.

1.1 A supporto della raccomandazione la LG riporta 2 RCT rispettivamente di 16 e 11 pazienti in cui viene confrontata la stimolazione monocamerale con e senza funzione rate response (VVIR vs VVI). La stimolazione con funzione rate-response è associata a migliore tolleranza all'esercizio, ed a riduzione di sintomi quali dispnea, dolore toracico e cardiopalmo rispetto alla stimolazione senza funzione rate-response.^{6,7} Di conseguenza la stimolazione VVIR è la modalità di *pacing* di prima scelta mentre la stimolazione monocamerale senza funzione rate response dovrebbe essere abbandonata nei pazienti con FA permanente e blocco AV.¹

PM bicamerale

1.2 Bicamerale verso monocamerale ventricolare (VVI)

A supporto della raccomandazione la LG cita 1 metanalisi di RCT, 4 RCT, 1 revisione.

C'è evidenza di superiorità della stimolazione bicamerale rispetto a quella monocamerale ventricolare in pazienti con malattia del nodo del seno. In particolare, nei pazienti con malattia del nodo del seno, il PM bicamerale confrontato con il PM monocamerale ventricolare conferisce una riduzione (se pure modesta) nel tasso di FA e di ictus, ma non di ospedalizzazione per scompenso cardiaco o in termini di mortalità. Il PM bicamerale è associato inoltre a migliore capacità di esercizio rispetto al monocamerale. Infine, il PM bicamerale riduce il rischio di sindrome da PM che si verifica in più di un quarto di pazienti con malattia del nodo del seno o blocco AV. Anche se si tratta di un endpoint meno robusto (*softer endpoint*), la comparsa della sindrome da PM è associata ad una riduzione della QoL e spesso giustifica la preferenza per un PM bicamerale.^{8, 9, 10, 11, 12, 13}

Bicamerale verso monocamerale atriale (AAI)

A supporto della raccomandazione la LG cita 1 RCT. Nell'RCT (DANPACE trial), 1415 pazienti con malattia del nodo del seno sono stati randomizzati a PM monocamerale atriale vs PM bicamerale e seguiti per una media di 5.4 anni. L'outcome primario era la mortalità per tutte le cause; outcome secondari includevano la comparsa di FA cronica e parossistica, ictus, scompenso cardiaco e necessità di reintervento. Non è stata rilevata nessuna differenza in termini di mortalità per tutte le cause (HR 1.06; p=0.53). La stimolazione monocamerale atriale è stata associata a maggior incidenza di FA parossistica (HR 1.27; p=0.024), e a maggior rischio di reintervento (HR 1.99; p<0.001). Tali risultati supportano l'uso routinario di *pacing* bicamerale, piuttosto che monocamerale atriale, nei pazienti con malattia del nodo del seno¹⁴.

Complessivamente per i pazienti con malattia del nodo del seno c'è evidenza di superiorità della stimolazione bicamerale rispetto alla monocamerale ventricolare, di conseguenza la stimolazione bicamerale è la modalità di stimolazione di prima scelta, al fine di ridurre il rischio di FA e ictus, evitare la sindrome da PM e migliorare la qualità di vita. L'evidenza a sostegno della superiorità del PM bicamerale rispetto al PM monocamerale ventricolare è più forte; l'evidenza a sostegno della superiorità del PM bicamerale rispetto al PM monocamerale atriale è invece più debole¹.

1.3 A supporto della raccomandazione la LG cita 1 metanalisi di RCT, 3 RCT, 1 revisione sistematica^{8,9,11,12,13}. Gli studi non sono stati in grado di mostrare la superiorità del PM bicamerale rispetto al

† Per il dettaglio relativo alla ricerca delle linee-guida si rimanda all'appendice 1.



PM monocamerale ventricolare in termini di endpoint hard come mortalità e morbilità. Il beneficio del PM bicamerale è principalmente dovuto al fatto che viene evitata la sindrome da PM, che si verifica in più di un quarto dei pazienti con blocco AV, e alla migliorata capacità di esercizio.

Complessivamente, nei pazienti con blocco AV, l'evidenza a sostegno della superiorità del PM bicamerale rispetto al PM monocamerale ventricolare è forte ma è limitata al miglioramento dei sintomi, di conseguenza il PM bicamerale dovrebbe essere preferito rispetto al monocamerale in questi pazienti, al fine di evitare la sindrome da PM e migliorare la qualità di vita (QoL). Al contrario, c'è una forte evidenza di non-superiorità in termini di mortalità e sopravvivenza. Tuttavia, pure essendo in questo contesto la raccomandazione all'impianto di un bicamerale meno forte (forza della raccomandazione B) si ritiene che essa debba essere attentamente considerata.¹

1.4 A supporto della raccomandazione la LG cita uno studio osservazionale ed un RCT. Il primo (studio ISSUE 2) è uno studio osservazionale prospettico multicentrico che ha valutato l'efficacia di specifiche terapie (tra cui il PM) in pazienti con sincope ricorrente. Il secondo (studio ISSUE 3) è un RCT in doppio cieco, multicentrico che confronta l'efficacia del PM bicamerale con isteresi (algoritmo "rate drop response") rispetto alla non-stimolazione (placebo) in pazienti con sincope ricorrente (pazienti dello studio ISSUE 2), mostrando una riduzione significativa della ricorrenza di episodi sincopali nei pazienti portatori di PM^{15,16}.

Negli studi considerati è stata utilizzata la stimolazione bicamerale con isteresi in pazienti con sincope riflessa asistolica documentata, senza però fare un confronto con altre modalità di stimolazione.

1.5 A supporto della raccomandazione la LG cita 1 RCT e 2 studi osservazionali;

In uno studio osservazionale, la modalità di stimolazione monocamerale ha causato rispetto alla bicamerale un'importante deterioramento caratterizzato da una maggiore caduta della pressione sanguigna (59 vs. 37 mmHg; $p = 0.001$) e un maggior tasso di persistenza dei sintomi (91 vs 27%; $p=0.008$)¹⁷.

In un RCT crossover di confronto bicamerale vs monocamerale, effettuato su 23 pazienti affetti da sindrome seno carotide mista, si sono verificati episodi di sincope nello 0% vs 13% ($p=0.25$), episodi di pre-sincope nel 48 vs 74% ($p=0.04$). La stimolazione bicamerale è stata la modalità preferita dal 64% dei pazienti, mentre il restante 36% non ha espresso preferenze ($p=0.001$)¹⁸.

Nello studio osservazionale Westminster, che ha incluso 202 pazienti, episodi di sincope si sono verificati nel 9% dei pazienti con PM bicamerale, mentre nei pazienti con PM monocamerale tale percentuale era due volte maggiore (18%)¹⁹.

Di conseguenza la modalità di stimolazione raccomandata in questa categoria di pazienti è la bicamerale.

1.6 A supporto della raccomandazione la LG cita diversi RCT che confrontano l'utilizzo di PM bicamerale vs terapia farmacologica o vs nessun impianto di PM nella prevenzione della ricorrenza della sincope vaso-vagale^{20, 21, 22}. In tutti gli studi considerati in cui sono stati trattati pazienti con sincope vaso-vagale sono stati utilizzati PM bicamerali, ma non è mai stato fatto un confronto con altre modalità di stimolazione; di conseguenza viene raccomandato il PM bicamerale secondo l'opinione degli esperti.

In generale, quando è indicato il PM bicamerale è raccomandata un'ottimizzazione manuale dell'intervallo AV o con programmazione di isteresi AV, al fine di prevenire una stimolazione ventricolare destra non necessaria e di favorire il più possibile la normale conduzione AV.



Quesito 2. Quali sono le indicazioni delle diverse tipologie di ICD impiantabili (monocamerale e bicamerale) in funzione delle condizioni cliniche dei pazienti?

Raccomandazioni

ICD monocamerale

2.1 L'ICD monocamerale dovrebbe essere preferito nei pazienti con indicazione a ICD che non presentano in concomitanza anche indicazione a stimolazione bicamerale permanente.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

ICD bicamerale

2.2 L'ICD bicamerale è indicato nei pazienti con indicazione a ICD che presentano in concomitanza anche indicazione a stimolazione bicamerale permanente.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Commento

Si sottolinea che nel presente quesito sono riportate solo le raccomandazioni relative alla modalità di stimolazione distinte in stimolazione monocamerale (ICD-mono) e stimolazione bicamerale (ICD-bi), pertanto per le indicazioni all'impianto di ICD si rimanda alle LG di riferimento per ICD.^{23,24} Poiché tali LG non sono utili per formulare raccomandazioni sulla modalità di stimolazione, è stata effettuata una ricerca della letteratura primaria ad hoc per rispondere al quesito[§].

ICD monocamerale

2.1 Dalla ricerca della letteratura effettuata a febbraio 2018 con l'obiettivo di reperire studi di confronto tra ICD-mono e ICD-bi in pazienti adulti con indicazione a ICD ma senza indicazione al pacing, sono state incluse a supporto della raccomandazione 4 metanalisi^{25,26,27,28} e 2 RCT^{29,30}. †

La metanalisi più recente (Hu, 2016) è limitata ai pazienti in prevenzione secondaria di morte cardiaca improvvisa. Vengono inclusi sia RCT che studi osservazionali dove vengono analizzati: mortalità, terapia appropriata, rilevazione inappropriata di tachiaritmia sopraventricolare (SVT), erogazione di terapia inappropriata, complicanze. Lo studio non evidenzia alcuna differenza significativa per tutti gli outcome di efficacia e tutte le complicanze, ad eccezione delle complicanze legate all'elettrocattetero, in cui l'ICD-bi mostra maggiori complicanze ($p=0.02$)²⁵.

La seconda metanalisi (Chen, 2014) include pazienti con indicazione a ICD inclusi in 6 RCT e in 14 studi osservazionali. 4 su 6 RCT riportano che sono stati esclusi i pazienti con indicazione al pacing, 2 dei 6 RCT non lo riportano, mentre negli studi osservazionali la % di pazienti con indicazione al pacing spesso non è riportata. Non è emersa alcuna differenza significativa per tutti gli outcome considerati (mortalità per tutte le cause, % di pazienti con almeno una terapia inappropriata e complicanze) analizzando gli RCT; negli studi non-RCT gli ICD-bi mostrano una più alta mortalità e maggiori complicanze. Gli autori concludono che nei pazienti senza indicazione al pacing, la scelta da preferire è l'ICD-mono²⁶.

La metanalisi di Goncalves (2013) include 4 RCT relativi a pazienti con indicazione a ICD. Tutti gli studi analizzati hanno escluso i pazienti con qualsiasi indicazione a stimolazione permanente. L'outcome analizzato è stato il n. di pazienti in cui si è verificata l'erogazione di terapia/shock inappropriata/i. Non è emersa alcuna differenza significativa nel rischio di erogazione di terapia inappropriata, nonostante un trend a favore del ICD-mono. Escludendo uno studio a causa dell'elevata eterogeneità, la differenza risulta significativa a favore del ICD-mono, rivelando un'associazione statisticamente significativa tra ICD-bi e un maggior rischio di erogazione di terapia inappropriata ($p<0.05$). Gli autori concludono la mancanza di una

[§] Per il dettaglio relativo alla ricerca delle linee-guida si rimanda all'appendice 1.



chiara evidenza sulla superiorità delle due alternative terapeutiche analizzate, sebbene si evidenzino un trend a favore del monocamerale nella riduzione di shock inappropriati²⁷.

L'ultima e più datata metanalisi (Theuns, 2007) include 4 RCT e 1 studio controllato relativi a pazienti con indicazione a ICD (tutti gli studi inclusi hanno escluso i pazienti con qualsiasi indicazione a stimolazione permanente) e valuta il n. di pazienti in cui si è verificata l'erogazione di terapia/shock inappropriata/i e il n. di aritmie trattate in modo inappropriato. Non è emersa alcuna differenza significativa nel numero di pazienti che hanno ricevuto una terapia inappropriata tra ICD-mono e ICD-bi, mentre è emerso beneficio a favore del ICD-bi vs ICD-mono in termini di numero di aritmie trattate in modo inappropriato (OR: 0.64; $p < 0.001$). Gli autori concludono che l'ICD-bi riduce il numero di aritmie trattate in modo inappropriato rispetto all'ICD-mono, ma che il numero di pazienti trattati in modo inappropriato è simile tra i due gruppi²⁸.

Rispetto alle metanalisi sono stati reperiti due RCT più recenti.

Il primo RCT (lo studio RAPTURE) include 100 pazienti candidati a ICD in prevenzione primaria (escludendo i pazienti con indicazione a stimolazione permanente) e confronta ICD-bi vs ICD-mono valutando come outcome primario la % di pazienti che ricevono uno shock inappropriato nei primi 12 mesi dopo l'impianto di ICD. Un paziente in ognuno dei due gruppi (2%) ha ricevuto shock inappropriati ($P = 1.00$). La morte si è verificata in 2 pazienti nel braccio ICD-mono e in nessun paziente nel braccio ICD-bi ($P = 0.15$). Un maggior numero di tachiaritmie atriali / fibrillazioni atriali è stato rilevato nel gruppo con ICD-bi ($P < 0.001$). Gli autori concludono che se i dispositivi sono programmati in modo ottimale, gli shock inappropriati sono rari in prevenzione primaria sia con ICD-bi che con ICD-mono e che l'uso di routine del ICD-bi aumenta i costi senza ridurre gli shock inappropriati o migliorare la qualità di vita ad 1 anno rispetto al ICD-mono²⁹.

Il secondo RCT (lo studio OPTION) include 462 pazienti candidati a ICD con LVEF $\leq 40\%$ nonostante terapia medica ottimale tollerata per scompenso cardiaco in prevenzione primaria o secondaria (escludendo i pazienti con indicazione a stimolazione permanente) e confronta ICD-bi vs ICD-mono valutando il tempo alla prima occorrenza di terapia inappropriata e l'occorrenza (%) di morte per tutte le cause o ospedalizzazione per cause cardiovascolari. Durante il follow-up di 27 mesi, il tempo alla prima occorrenza di terapia inappropriata è stato significativamente più lungo nel braccio ICD-bi (HR 2.5; 95% CI 1.2-5.3; $p = 0.012$) e il 4.3% dei pazienti nel gruppo ICD-bi vs 10.3% dei pazienti nel gruppo ICD-mono hanno avuto terapia inappropriata ($p = 0.015$), a favore quindi di ICD-bi. L'occorrenza (%) di morte per tutte le cause o ospedalizzazione per cause cardiovascolari, testata con un test di equivalenza per valutare se la differenza tra i due gruppi fosse meno del 17%, è stata del 20% nel gruppo ICD-bi vs 22.4% nel gruppo ICD-mono e ha soddisfatto il margine di equivalenza pre-specificato del 17% ($p < 0.001$), confermando l'equivalenza del bicamerale sul monocamerale. Gli autori concludono che la terapia con ICD-bi con algoritmi per minimizzare il pacing ventricolare è stata associata ad un rischio ridotto di erogazione di terapie inappropriato rispetto alla stimolazione monocamerale, senza comportare un aumento della mortalità, morbilità o complicanze correlate al dispositivo³⁰.

Complessivamente, si sottolinea l'eterogeneità dei risultati relativi ad uno stesso outcome e l'eterogeneità nell'impostazione dei parametri di stimolazione all'interno dei diversi studi reperiti (pacing/min, utilizzo di diversi algoritmi di riconoscimento delle SVT...).

Dalla ricerca della letteratura effettuata ad hoc e dagli studi di confronto reperiti (revisioni sistematiche e RCT) non emerge una chiara evidenza di superiorità del ICD bicamerale sul monocamerale in pazienti adulti candidati a ICD senza indicazione alla stimolazione permanente.

ICD bicamerali

2.2 Nei pazienti con indicazione a ICD che hanno anche concomitante indicazione a PM bicamerale valgono le stesse indicazioni dei PM, ovvero è indicato l'ICD bicamerale. Di conseguenza, si riportano a sostegno della raccomandazione i medesimi studi citati nel caso dei PM bicamerali con il medesimo livello della prova e la medesima forza della raccomandazione (vedi raccomandazione 1.2 e 1.3).

**Quesito 3. Quali sono le indicazioni alla resincronizzazione cardiaca (CRT)?****Raccomandazioni****CRT nei pazienti in ritmo sinusale**

3.1 Nei pazienti in ritmo sinusale, la CRT è raccomandata in caso di scompenso cardiaco cronico e LVEF $\leq 35\%$ che rimangono in classe NYHA II, III e IV nonostante trattamento medico adeguato, e con blocco di branca sinistra (LBBB) con intervallo QRS ≥ 150 ms.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

3.2 Nei pazienti in ritmo sinusale, la CRT è raccomandata in caso di scompenso cardiaco cronico e LVEF $\leq 35\%$ che rimangono in classe NYHA II, III e IV nonostante trattamento medico ottimale, e con blocco di branca sinistra (LBBB) con intervallo QRS tra 130-149 ms.

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: A

3.3 Nei pazienti in ritmo sinusale, la CRT dovrebbe essere considerata in caso di scompenso cardiaco cronico e LVEF $\leq 35\%$ che rimangono in classe NYHA II, III e IV nonostante trattamento medico ottimale, e con blocco di branca non-sinistra (non-LBBB) con intervallo QRS ≥ 150 ms.

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: B

3.4 Nei pazienti in ritmo sinusale, la CRT può essere considerata in caso di scompenso cardiaco cronico e LVEF $\leq 35\%$ che rimangono in classe NYHA II, III e IV nonostante trattamento medico ottimale, e con blocco di branca non-sinistra (non-LBBB) con intervallo QRS tra 130-149 ms.

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: C

3.5 Nei pazienti in ritmo sinusale, la CRT non è raccomandata in caso di scompenso cardiaco cronico con intervallo QRS < 130 ms.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: D

CRT nei pazienti con FA

3.6 Nei pazienti con FA e scompenso cardiaco cronico, la CRT dovrebbe essere considerata in caso di LVEF $\leq 35\%$, classe NYHA III e IV nonostante trattamento medico ottimale e intervallo QRS ≥ 130 ms a patto che sia attuata una strategia per assicurare la cattura bi-ventricolare o se ci si aspetta che il paziente ritorni in ritmo sinusale.

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: B

Upgrade da PM o ICD convenzionale a CRT

3.7 L'upgrade da un PM o ICD convenzionale alla CRT è indicato nei pazienti con scompenso cardiaco con LVEF $< 35\%$ e con un'alta percentuale di stimolazione ventricolare che rimangono in classe NYHA III e IV "ambulatoriale" nonostante trattamento medico ottimale.

Livello della prova: II

**Forza della raccomandazione: A****Impianto di CRT de novo**

3.8 La CRT *de novo* dovrebbe essere considerata in pazienti con indicazione a stimolazione permanente in caso di scompenso cardiaco, ridotta EF e alta percentuale di stimolazione ventricolare attesa.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: B

Scelta tra CRT-P e CRT-D

3.9 Il CRT-D è raccomandato nei pazienti per cui è indicata la CRT e l'impianto di un ICD.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

3.10 Quando è necessaria la CRT, senza una chiara indicazione al ICD, la scelta tra l'impianto di un CRT-P e un CRT-D dovrebbe essere effettuata sulla base delle caratteristiche e comorbidità dei pazienti.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: B

Commento

La CRT, o stimolazione biventricolare, viene utilizzata nei pazienti con scompenso cardiaco per aiutare a migliorare la funzione ventricolare sinistra e i sintomi associati allo scompenso cardiaco. La procedura prevede l'impianto di un device che, oltre al catetere stimolatore per il ventricolo destro ed eventualmente per atrio destro, ha un elettrocatetere posizionato a livello del ventricolo sinistro in un ramo del seno coronarico con la finalità di resincronizzare la contrazione delle camere ventricolari.

Si sottolinea che laddove non è necessario stimolare l'atrio, come nel caso di pazienti con FA, si utilizza un device con solo 2 cateteri, rispettivamente per la stimolazione ventricolare destra e sinistra; pertanto è più opportuno parlare di CRT o stimolazione biventricolare piuttosto che di stimolazione tricamerale.

La CRT trova indicazione nei pazienti con scompenso cardiaco, in quanto aiuta a ripristinare la sincronia inter e intra-ventricolare, migliorando la funzione ventricolare sinistra, riducendo il rigurgito mitralico funzionale e inducendo un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro¹.

Le raccomandazioni del presente quesito sono state estrapolate, ad eccezione di alcune raccomandazioni, dalle LG europee sullo scompenso (ESC 2016)² di riferimento per la CRT in quanto più recenti, convertendo il livello di evidenza (LE) e la forza della raccomandazione (FR) delle LG nella classificazione adottata dal Piano Nazionale Linee Guida (PNLG)**.

CRT nei pazienti in ritmo sinusale

3.1-3.4 Come riportato nelle LG europee sullo scompenso (ESC 2016), le evidenze a supporto dell'uso della CRT nei pazienti in ritmo sinusale al fine di migliorare i sintomi e ridurre morbilità e mortalità derivano da 11 pubblicazioni relative a 6 RCT e 2 metanalisi^{31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41, 42}

Le analisi per sottogruppi degli RCT e le metanalisi suggeriscono che la durata e la morfologia del QRS predicano la risposta alla CRT. In particolare, tali studi suggeriscono che il beneficio della CRT è maggiore all'aumentare della durata del QRS.

Inoltre, subanalisi degli RCT e le metanalisi hanno mostrato che i pazienti con blocco di branca sinistra (LBBB) sono associati ad una miglior risposta alla CRT, mentre c'è più incertezza sui pazienti con morfologia non-LBBB per il basso numero di pazienti non-LBBB inclusi negli studi.

** Per il dettaglio relativo alla ricerca delle linee-guida si rimanda all'appendice 1.



3.5 A supporto della raccomandazione la linea-guida riporta 1 RCT e 2 metanalisi^{35,43,44,45}

Lo studio Echo-CRT, RCT in cui sono arruolati solo pazienti con durata del QRS < 130 msec, e una delle metanalisi non suggeriscono alcun beneficio dalla CRT se la durata del QRS è minore di 130 msec. In particolare, lo studio conclude che nei pazienti con durata del QRS < 130 msec, la CRT non riduce il tasso di morte per tutte le cause o l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (differenza non statisticamente significativa rispetto al controllo, HR 1.20; p=0.15) e potrebbe aumentare la mortalità (HR 1.81; p=0.02)^{43,44}. L'altra metanalisi riporta che né donne né uomini con LBBB hanno tratto beneficio dalla CRT-D nel caso di QRS minore di 130 msec⁴⁵.

CRT nei pazienti con FA

L'ablazione della giunzione AV e la stimolazione permanente del ventricolo destro (RV) forniscono un controllo estremamente efficace della frequenza e la regolarizzazione della risposta ventricolare nella FA, migliorando i sintomi in pazienti selezionati.

Tuttavia, la stimolazione permanente del ventricolo destro fornisce una contrazione asincrona non fisiologica e induce un rimodellamento del ventricolo sinistro (LV), che potrebbe in parte neutralizzare gli effetti benefici del controllo del ritmo. Il rationale per il beneficio della CRT in questi pazienti consiste nella resincronizzazione delle pareti del LV. Il beneficio si manifesta quando la percentuale di stimolazione è estremamente elevata per cui in tali pazienti è necessario un controllo del ritmo o uno stretto controllo della frequenza cardiaca.

3.6 Le evidenze a supporto dell'uso della CRT in pazienti con FA al fine di migliorare i sintomi e ridurre morbilità e mortalità derivano da 1 RCT e 1 metanalisi di studi di coorte.^{46,47}

L'RCT (Ablate and Pace in Atrial Fibrillation - APAF trial) è uno studio prospettico, randomizzato, a bracci paralleli disegnato per testare l'ipotesi che la CRT è superiore alla stimolazione ventricolare monocamerale (RV) nel ridurre gli eventi clinici legati allo scompenso in pazienti con FA permanente sottoposti ad ablazione della giunzione AV. 186 pazienti che hanno subito l'ablazione della giunzione AV e l'impianto di CRT sono stati randomizzati a stimolazione biventricolare (CTR, 97 pazienti) vs stimolazione ventricolare destra (RV, 89 pazienti). La CRT è risultata essere superiore alla sola stimolazione ventricolare monocamerale (RV) nel ridurre le manifestazioni cliniche dello scompenso cardiaco: l'endpoint primario composito relativo a morte per scompenso, ospedalizzazione per scompenso o peggioramento dello scompenso si è verificato nell'11% dei pazienti con CRT vs il 26% dei pazienti con RV; p = 0.005.⁴⁶

La metanalisi di studi di coorte confronta l'impatto della CRT nei pazienti con FA rispetto ai pazienti in ritmo sinusale (SR):

Sono stati inclusi 5 studi su un totale di 1.164 pazienti. Sia i pazienti con FA sia quelli in SR hanno tratto benefici significativi dalla CRT. La mortalità non era significativamente diversa a 1 anno (RR: 1,57, 95% intervallo di confidenza [CI]: da 0.87 a 2.81). La classe funzionale NYHA è migliorata allo stesso modo per entrambi i gruppi (-0,90 per i pazienti in SR, -0,84 per i pazienti con FA).

I pazienti con FA mostrano un miglioramento significativo dopo CRT, con frazione di eiezione simile o migliorata rispetto ai pazienti in SR, ma minori benefici in termini di outcome funzionali.⁴⁷

Upgrade a CRT

In caso di LVEF ridotta, la stimolazione del ventricolo destro potrebbe esacerbare la dissincronia cardiaca. Ciò può essere evitato con la CRT, che potrebbe migliorare gli outcome dei pazienti.

3.7 Sebbene ampi studi prospettici randomizzati focalizzati in modo specifico sull'upgrade a CRT siano attualmente carenti, i risultati di quattro piccoli RCT sono incoraggianti. Tali studi sono studi cross-over in cui è stato confrontato il periodo in cui i pazienti avevano una CRT con il periodo in cui avevano una stimolazione monocamerale ventricolare (RV). Durante la fase di CRT, i pazienti hanno mostrato un



miglioramento soggettivo e clinico, minori ospedalizzazioni e una migliore funzionalità cardiaca, rispetto alla RV.^{48, 49, 50, 51}

I risultati sopra riportati sono coerenti con quelli riscontrati in sette piccoli studi osservazionali in cui i pazienti, diversi mesi o anni dopo essere stati sottoposti a RV per bradicardia, sono stati sottoposti ad upgrade a CRT a causa del peggioramento dei sintomi dello scompenso cardiaco e del deterioramento della funzione ventricolare sinistra. A seguito dell'upgrade, questi pazienti hanno mostrato un sostanziale miglioramento clinico soggettivo, hanno avuto meno ricoveri e hanno dimostrato una migliore funzionalità cardiaca rispetto al periodo precedente l'upgrade.^{52, 53, 54, 55, 56, 57, 58}

Infine, cinque studi controllati hanno confrontato gli outcome dei pazienti che hanno ricevuto un upgrade a CRT rispetto a quelli che hanno ricevuto un impianto CRT de novo. I pazienti sottoposti ad upgrade hanno mostrato un miglioramento simile ai pazienti sottoposti ad impianto de novo.^{59, 60, 61, 62, 63}

Nonostante l'eterogeneità degli studi pubblicati, sembra che i pazienti che potrebbero trarre beneficio maggiore dall'upgrade a CRT siano quelli che - dopo l'impianto di un PM o ICD convenzionale - hanno un peggioramento della funzione ventricolare sinistra (ad esempio una significativa riduzione di EF < 35%), un rilevante peggioramento dei sintomi di scompenso cardiaco e ricoveri per scompenso, nonostante terapia medica ottimale.¹

Tuttavia, la qualità delle evidenze è moderata. Inoltre, il rischio di complicanze è maggiore nelle procedure di upgrade rispetto alle procedure di impianto primarie.

Impianto di CRT de novo

3.8 Sei RCT di piccole dimensioni confrontano l'impianto di CRT de novo rispetto alla stimolazione ventricolare monocamerale in pazienti con indicazione alla stimolazione permanente. I risultati di tali studi suggeriscono che i pazienti con indicazione alla stimolazione permanente che hanno anche disfunzione ventricolare sinistra (LV) da moderata a severa potrebbero beneficiare della CRT al posto della stimolazione monocamerale ventricolare destra per ridurre il rischio di peggioramento dello scompenso cardiaco.^{64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71}

Complessivamente quindi esistono evidenze che l'impianto di CRT de novo può ridurre l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, migliorare la qualità della vita e ridurre i sintomi dell'insufficienza cardiaca in pazienti con storia di scompenso cardiaco, funzionalità cardiaca depressa e indicazione a stimolazione permanente. Il beneficio deve essere pesato rispetto al tasso di complicanze e alla complessità della CRT, ai costi aggiuntivi dei dispositivi CRT e alla loro vita utile più breve.¹

Scelta tra CRT-P e CRT-D

3.9 Cinque ampi RCT hanno confrontato l'efficacia di CRT-D (combinazione di CRT e ICD) vs ICD da solo e hanno mostrato un vantaggio a favore del CRT-D in termini di sopravvivenza, morbilità e riduzione dei sintomi.^{72, 73, 74, 75, 76} Pertanto, quando è indicato un ICD nella prevenzione secondaria o primaria della morte improvvisa nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e sintomatico e in trattamento medico ottimale, LVEF ≤ 35% e LBBB completo, è raccomandato di aggiungere la CRT per migliorare i sintomi, la tolleranza all'esercizio, la funzione cardiaca e per ridurre le ospedalizzazioni.¹

3.10 Anche se il razionale dell'aggiunta di un ICD alla CRT è chiaro - ovvero ridurre il rischio di morte aritmica - il vantaggio in termini di sopravvivenza della CRT-D rispetto alla CRT-P (combinazione di CRT e PM) è ancora oggetto di dibattito, soprattutto perché non è stato disegnato un RCT ad hoc per confrontare questi due trattamenti.¹

A causa del potenziale beneficio in termini di sopravvivenza della CRT-D rispetto a CRT-P, ma in assenza di superiorità comprovata dalle evidenze, la linea-guida non formula raccomandazioni rigide e preferisce offrire una guida sulla selezione dei pazienti per CRT-D o CRT-P, tenendo in considerazione lo stato clinico generale del paziente, le complicanze e i costi del dispositivo. In particolare CRT-D dovrebbe essere preferita nei pazienti con le seguenti condizioni cliniche: aspettativa di vita >1 anno, scompenso cardiaco stabile, classe NYHA II, cardiopatia ischemica, assenza di comorbidità. La CRT-P dovrebbe essere preferita nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato, insufficienza renale severa o dialisi, co-morbilità maggiori, fragilità, cachessia.¹

**Quesito 4. Quali sono le indicazioni a ICD sottocutaneo?****Raccomandazioni**

4.1 Nei pazienti con indicazione a un ICD, l'uso di un defibrillatore impiantabile sottocutaneo è raccomandato se l'accesso vascolare è inadeguato o è stato fatto un espunto di precedente ICD transvenoso per infezione, e non è né necessaria né prevista una stimolazione per bradicardia o per la soppressione di tachicardia ventricolare (TV) o la CRT.

Livello della prova: V

Forza della raccomandazione: A

4.2 Nei pazienti con indicazione a un ICD, l'uso di un defibrillatore impiantabile sottocutaneo può essere considerato se non è né necessaria né prevista una stimolazione per bradicardia o per la soppressione di TV o la CRT, tenendo conto della longevità del dispositivo sottocutaneo rispetto ai suoi potenziali vantaggi.

Livello della prova: V

Forza della raccomandazione: B

4.3 Nei pazienti con indicazione a stimolazione antibradicardica o alla CRT o nei pazienti in cui è necessaria una stimolazione antitachicardica per la soppressione di tachicardia ventricolare (TV), l'ICD impiantabile sottocutaneo non deve essere impiantato.

Livello della prova: V

Forza della raccomandazione: E

Commento

Il defibrillatore impiantabile sottocutaneo (S-ICD) è costituito da un generatore di impulsi e un elettrocattetero posizionato per via sottocutanea sulla parete toracica. Diversamente da un ICD transvenoso convenzionale, l'S-ICD eroga la terapia senza bisogno di cateteri impiantati nel cuore, lasciando intatto cuore e sistema vascolare.

Nella Regione del Veneto l'utilizzo di tali dispositivi è stato pari a 65 S-ICD nel 2017 e a 51 nel 2016, per un costo medio a dispositivo di circa 16.700 euro^{††}. Il dispositivo utilizzato è stato l'S-ICD Emblem, della ditta Boston Scientific.

Le raccomandazioni sui S-ICD del presente quesito sono state estrapolate dalla LG 2017 dell'AHA/ACC/HRS sulla morte improvvisa^{23,††}.

4.1 L'S-ICD è stato progettato per evitare la necessità di un accesso venoso e alcune delle complicanze dell'inserimento di elettrocatteteri transvenosi^{77,78,79,80} che includono pneumotorace, emotorace e tamponamento cardiaco⁸¹. Le difficoltà nel raggiungere l'accesso venoso possono prolungare la procedura di impianto dell'ICD e risultare occasionalmente nel fallimento dell'impianto. Queste difficoltà sono più probabili nei pazienti con accesso venoso limitato come i pazienti con insufficienza renale avanzata (end-stage renal disease - ESRD).

L'efficacia e la performance degli S-ICD è stata valutata in studi senza gruppo di controllo.^{77,78,79,80}

In uno studio su 27 pazienti con ESRD, l'S-ICD non è stato associato ad un aumentato rischio di complicanze procedurali o shock inappropriati.⁸²

^{††} Fonte dati: DWH regionale. Estrazione per CND J010599 - DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI - ALTRI. Periodo di riferimento gennaio-dicembre 2016 e 2017. Data estrazione: 18/06/2018.

^{†††} Per il dettaglio della metodologia di ricerca delle fonti si rimanda all'appendice 1.



Gli autori della linea-guida riportano che il rischio di infezione sembra essere inferiore con gli S-ICD rispetto agli ICD transvenosi^{77,78,79,80} e pertanto, riportano che un S-ICD può essere preferito in pazienti con inadeguato accesso vascolare o in pazienti ad alto rischio di infezione.

Poiché la LG riporta come criterio generico l'alto rischio di infezione, il GdL ha ritenuto opportuno specificare che l'alto rischio infettivo si configura principalmente nel paziente sottoposto a precedente espianto di ICD transvenoso per infezione, in quanto tali pazienti sono quelli ritenuti a maggior rischio.

4.2 Studi non randomizzati e senza gruppo di controllo mostrano che l'S-ICD rileva e converte in modo affidabile la fibrillazione ventricolare (FV) e sopprime con successo la TV sostenuta e spontanea che si verifica durante il follow-up.^{77,83}

In uno studio effettuato su 314 pazienti, l'assenza di complicanze a 180 giorni è stata del 99% e l'interruzione della FV con efficacia al primo shock è stata maggiore del 90%. Tutti gli episodi spontanei di TV/FV registrati in 21 pazienti (6,7%) sono stati cardiovertiti con successo e non sono stati riscontrati problemi con l'elettrocattetere, endocardite o batteriemia, tamponamento, perforazione cardiaca, pneumotorace o emotorace associati al S-ICD⁷⁸.

In 472 pazienti arruolati nel registro EFFORTLESS, l'assenza di complicanze era del 94% a 360 giorni. L'efficacia della cardioversione al primo shock è stata dell'88% con l'interruzione dell'aritmia complessivamente del 100% dopo un massimo di 5 shock⁷⁹.

Dall'analisi dei risultati aggregati dello studio clinico non randomizzato a singolo braccio IDE Study e dell'EFFORTLESS Registry, su 882 pazienti arruolati, 111 eventi spontanei di TV / FV sono stati trattati in 59 pazienti; il 90,1% degli eventi è stato interrotto con 1 shock e il 98,2% è stato risolto entro i 5 shock disponibili. Il tasso di shock inappropriati stimato a 3 anni è stato del 13,1% principalmente a causa dell'oversensing dei segnali cardiaci e la mortalità è stata del 4,7%. Le complicanze correlate al dispositivo si sono verificate nell'11,1% dei pazienti⁸⁰.

La linea-guida riporta che l'uso di un S-ICD può essere considerato se non è né necessaria né prevista una stimolazione per bradicardia o per la soppressione di TV o se non è necessaria né prevista la CRT.

Esempi riportati in letteratura²⁴ di pazienti per i quali l'utilizzo di un S-ICD può essere considerato sono ad esempio pazienti che necessitano di una terapia a lungo termine con defibrillatore e che non abbiano le controindicazioni all'impianto di S-ICD della raccomandazione 4.3. Tale casistica è riportata a titolo esemplificativo; la valutazione deve sempre essere fatta sulla base delle caratteristiche dei singoli pazienti.

Il GdL ritiene opportuno inserire nella raccomandazione specifiche considerazioni sulla ridotta longevità della batteria e, più in generale, sull'efficacia del dispositivo allo scopo di fornire indicazioni utili per una valutazione di costo-efficacia del dispositivo stesso a fronte del suo costo elevato..

4.3 L'S-ICD non è in grado di fornire una stimolazione per bradicardia, una stimolazione antitachicardica (ATP) o di fornire una stimolazione biventricolare (CRT), infatti i pazienti con tali indicazioni sono stati esclusi dagli studi sui S-ICD.^{77,78,79,84,85} Pertanto la linea guida riporta che nei pazienti che necessitano di uno di questi tipi di stimolazione da un ICD, l'S-ICD non deve essere utilizzato.⁸⁶

**Quesito 5. Quali sono i criteri di scelta dei PM in base alle caratteristiche dei pazienti?****Raccomandazioni**

5.1 Si raccomanda l'utilizzo di sistemi dotati di funzione rate-response in tutti i pazienti che necessitano di PM monocamerale.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

5.2 Si raccomanda l'utilizzo di sistemi dotati di funzione rate-response in tutti i pazienti con incompetenza cronotropa che necessitano di PM bicamerale o CRT.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

5.3 L'utilizzo di sistemi dotati di funzione rate-response dovrebbe essere considerato per tutti gli altri pazienti che necessitano di PM bicamerale o CRT.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

5.4 Le caratteristiche tecniche minime dei PM che dovrebbero essere impiantati in relazione alle caratteristiche dei pazienti sono riportati nella tabella sottostante. Va comunque sottolineato che si tratta di indicazioni di carattere generale e che le caratteristiche del dispositivo devono tener conto delle eventuali particolari necessità del singolo paziente.

Tabella 1: PM monocamerale

Fascia	Caratteristiche del paziente	Caratteristiche tecniche minime del dispositivo	Prevalenza d'uso stimata in base alle caratteristiche del paziente sul totale dei PM monocamerale ^{§§}
1	Pazienti con indicazione a PM monocamerale	<ul style="list-style-type: none"> • Rate-response • monitoraggio remoto; • programmabilità e diagnostica avanzata di eventi ventricolari • MRI compatibili 	80 %
2	Pazienti con indicazione a PM monocamerale che presentano importanti comorbidità tali da ridurre significativamente la speranza di vita	<ul style="list-style-type: none"> • Rate-response • monitoraggio remoto 	20%

Tabella 2: PM bicamerale

Fascia	Caratteristiche del paziente	Caratteristiche tecniche minime del dispositivo	Prevalenza d'uso stimata in base alle caratteristiche del paziente sul totale dei PM bicamerale ^{§§}

^{§§} Le percentuali indicate sono state stimate sulla base delle caratteristiche dei pazienti e si riferiscono solo ai primi impianti e non possono essere direttamente correlate ai prezzi indicativi (vedi nei commenti la motivazione articolata)



1	Pazienti con indicazione a impianto bicamerale e aritmie atriali	<ul style="list-style-type: none"> • Rate-response • monitoraggio remoto; • MRI compatibili; • programmabilità e diagnostica avanzata di eventi ventricolari e atriali • algoritmi per la riduzione del pacing ventricolare • algoritmi per diagnostica e per prevenzione della FA • algoritmi per la terapia atriale automatica 	30%
2	Pazienti con indicazione a impianto bicamerale senza aritmie atriali	<ul style="list-style-type: none"> • Rate-response • monitoraggio remoto; • MRI compatibili; • programmabilità e diagnostica avanzata di eventi ventricolari e atriali • algoritmi per la riduzione del pacing ventricolare • possibilmente con algoritmo rate-drop response 	48 %
3	Pazienti con indicazione a impianto bicamerale che presentano importanti comorbidità tali da ridurre significativamente la speranza di vita	<ul style="list-style-type: none"> • Rate-response • Monitoraggio remoto 	10%
4	<p>Pazienti con indicazione a impianto bicamerale con blocco A-V che non necessitano di stimolazione atriale e che presentano almeno una delle seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sostituzione di precedente impianto VDD • indicazione a impianto bicamerale e difficoltà procedurali all'impianto del secondo catetere 	<ul style="list-style-type: none"> • VDD • Rate-response • monitoraggio remoto • diagnostica di eventi ventricolari e atriali 	12%

Tabella 3: CRT-P

Fascia	Caratteristiche del paziente	Caratteristiche tecniche minime del dispositivo	Prevalenza d'uso stimata in base alle caratteristiche del paziente sul totale dei CRT-P ^{SS}
1	Pazienti che presentano indicazione a impianto CRT-P	<ul style="list-style-type: none"> • Rate-response • Monitoraggio remoto • MRI compatibili • programmabilità e diagnostica avanzata di eventi ventricolari e atriali • Algoritmi per la diagnostica della FA 	85%



		<ul style="list-style-type: none"> stimolazione ottimizzata del ventricolo sinistro 	
2	Pazienti che presentano indicazione a impianto CRT-P con importanti comorbidità tali da ridurre significativamente la speranza di vita	<ul style="list-style-type: none"> Rate-response Monitoraggio remoto 	15%

Livello della prova: VI**Forza della raccomandazione: B****Commento**

5.1 Come già discusso nelle indicazioni all'impianto di PM vi sono robuste evidenze a supporto della funzione di rate-response per gli impianti monocamerale (quesito 1).

5.2 Per i PM bicamerale e i CRT vi sono pubblicazioni comparative datate (RCT di piccole dimensioni o studi controllati non randomizzati) che mostrano potenziali benefici a supporto della funzione di rate-response in pazienti con incompetenza cronotropa.^{87,88}

5.3 Sebbene le evidenze siano più robuste per i PM monocamerale rispetto ai PM bicamerale e ai CRT, essendo disponibili sul mercato, a parità di costi, dispositivi con questa caratteristica con la possibilità di essere programmati in modalità non rate-response a seconda delle condizioni del singolo paziente, il gruppo di lavoro raccomanda che tutti i PM di nuova acquisizione debbano essere rate-response.

5.4 Nella tabella 1 vengono riportate le caratteristiche tecniche dei PM monocamerale distinte in tre fasce di prodotto riferite ad altrettante fasce di popolazione candidabile all'impianto di tali dispositivi. Analogamente viene fatto in tabella 2 per i PM bicamerale e in tabella 3 per i CRT-P. Le caratteristiche dei pazienti candidabili all'impianto di un PM mono, bi o CRT-P sono già state riportate nel quesito 1. I PM VDD sono stati inseriti nella tabella dei PM bicamerale trattandosi di una categoria di dispositivi ormai non più commercialmente distinta.

Non è stata inserita una tabella per i PM leadless poiché, essendo disponibile un solo prodotto, si rimanda alle caratteristiche dei pazienti riportate nel decreto n 141 del 13/12/2017. Si evidenzia che le caratteristiche tecniche riportate nelle tabelle sono da intendersi come funzioni di minima e non esaustive dei prodotti disponibili sul mercato. Tali prodotti infatti sono soggetti ad una rapidissima evoluzione tecnologia e vengono velocemente affiancati o sostituiti da nuovi prodotti e all'interno della stessa fascia vi sono diverse soluzioni tecnologiche per implementare la medesima funzionalità nonché innovative o peculiari specifiche tecniche, solo in parte studiate in letteratura e per le quali sono necessarie maggiori evidenze per trarre conclusioni sull'efficacia in eventuali specifiche tipologie di pazienti. La prevalenza d'uso riportata nelle tabelle è pertanto stata stimata dal GdL in base alle caratteristiche cliniche del paziente e si riferisce ai primi impianti. Fermo restando infatti che anche in caso di sostituzioni verranno considerate le medesime considerazioni cliniche, i relativi volumi di impianto saranno correlati anche ad altre valutazioni, in primis la necessità di mantenere la compatibilità tra il generatore e gli elettrocateri. Benché l'attuale disponibilità di prodotti in gara regionale soddisfi entrambe le necessità, le percentuali riportate nella quarta colonna della tabella sono da ritenersi non correlabili ai lotti di gara essendo stimate sulle caratteristiche dei pazienti e potrebbero comprendere dispositivi inseriti in lotti di gara diversi.

Con riferimento ai pazienti che presentano ridotta speranza di vita o gravi comorbidità si ricorda quanto riportato nel quesito 1 ossia che per le indicazioni alla stimolazione permanente si rimanda alle LG di riferimento per il *pacing* e la sincope. In particolare le recenti ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay del 2018 riportano che nei pazienti con indicazioni al *pacing* permanente ma anche con significative comorbidità tali che sia



improbabile che la terapia di stimolazione fornisca un significativo beneficio clinico, o se gli obiettivi di cura del paziente precludono fortemente la terapia del PM, l'impianto o la sostituzione di un PM non dovrebbero essere eseguita (Livello: C-LD, Classe: III no benefit^{***}).

Caratteristiche tecniche dei dispositivi di fascia 1 e 2

Di seguito vengono discusse alcune caratteristiche necessarie nelle fasce di prodotto 1 e 2 delle diverse classi di dispositivi, nel caso dei CRT-P si considera solo la fascia 1. Viste le evidenze disponibili, il GdL ha inserito come necessarie o preferenziali nei pazienti con lunga aspettanza di vita al fine di ottimizzare il pacing ed evitare il peggioramento delle condizioni cliniche che possa comportare eventuali ulteriori interventi clinici.

1) Monitoraggio remoto

I vantaggi del monitoraggio remoto e interrogazione in remoto si possono riassumere nei benefici clinici derivanti da una rilevazione precoce delle informazioni memorizzate dal DM (eventi avvenuti, shock inappropriati, malfunzionamenti) e da una conseguente reazione clinica tempestiva in risposta all'evento, nella riduzione del numero di accessi/visite in ambulatorio (che permette di fronteggiare la crescente richiesta di prestazioni e di ottimizzare l'utilizzo del personale medico e infermieristico), nell'abbattimento dei costi sociali (costi del trasporto dei pazienti, assenza dal lavoro) e nei benefici economici derivanti dai benefici clinici (prevenzione dell'ospedalizzazione, prevenzione dell'ictus, riduzione della durata di ospedalizzazione...)^{89,90,91,92}. Tali vantaggi derivano dalla possibilità di monitoraggio continuo della performance del dispositivo, con allarmi in caso di malfunzionamento anche nell'intervallo tra due visite programmate; dalla possibilità di monitorare quotidianamente lo stato della batteria con conseguente riduzione delle visite nella fase di fine vita del dispositivo e possibilità di estensione della durata del dispositivo; riconoscimento precoce di aritmie come la FA e pronta azione terapeutica, con conseguente beneficio clinico (riduzione eventi come ictus); valutazione dell'appropriatezza dello shock erogato da ICD in caso di fibrillazione ventricolare, senza necessità di una visita in ospedale di conferma; possibilità di monitoraggio quotidiano di determinati parametri legati allo scompenso, con allarmi nel caso di scostamento dai valori normali.⁹³ È sempre più rilevante anche il ruolo del monitoraggio remoto nella gestione dei dispositivi con avvisi di sicurezza/recall. Come riportato nelle linee guida ESC 2013¹, si dovrebbe considerare l'utilizzo di dispositivi con monitoraggio remoto al fine di fornire una più rapida identificazione di problemi clinici (es. TV, FA) e tecnici (es. rottura dei cateteri) (classe IIa, livello A). Va tuttavia evidenziato che è necessaria la accettazione/collaborazione del paziente per rendere sicuro ed efficiente il monitoraggio remoto; alcuni pazienti infatti potrebbero non essere indicati per l'utilizzo di tale funzione (timore di perdere il contatto con il medico da parte del paziente, condivisione delle informazioni e privacy etc.).^{93,94} Alla luce di tali considerazioni il GdL ritiene che il monitoraggio remoto sia auspicabile in tutte le fasce di pazienti.

2) Programmabilità e diagnostica avanzata di eventi ventricolari e atriali

I moderni PM sono dotati di diagnostica avanzata e capaci di memorizzare numerose informazioni. La visualizzazione e l'analisi di elettrogrammi (EGM) in tempo reale memorizzati su un programmatore, ad esempio, mette a disposizione un utile strumento durante la procedura di impianto e nel follow-up post-impianto. Gli EGM consentono di valutare il sensing, la cattura e l'integrità del sistema di elettrocatteteri. La valutazione di tutti gli elettrocatteteri attivi può fungere da ausilio nella valutazione del paziente e nella programmazione del dispositivo, nonché per individuare possibili problemi agli elettrocatteteri o alla connessione degli stessi.

^{***} Livello di prova "C-LD (limited data)" significa raccomandazione basata su studi clinici randomizzati, studi osservazionali o registri con limitazioni nel disegno o nell'esecuzione dello studio; meta-analisi di tali studi; studi su soggetti umani disegnati per investigare processi fisiologici / biologici.
Forza della raccomandazione III no benefit significa che non è raccomandato.



L'apporto diagnostico è importante perché le informazioni così ottenute non soltanto consentono di inquadrare al meglio l'evento aritmico, la sua durata ed il suo contesto clinico, ma permettono altresì di determinare la riprogrammazione del dispositivo o la modifica della terapia farmacologica. Alla luce di tali considerazioni, il GdL ritiene che la programmabilità e diagnostica avanzata degli eventi è raccomandabile nei pazienti con lunga aspettanza di vita come pure nei pazienti dove il monitoraggio degli eventi e dei trend è necessario per la riprogrammazione del PM e/o modifiche terapeutiche, ossia nella fascia 1 dei PM monocamerale e CRT-P e nella fascia 1 e 2 dei PM bicamerale. Nei restanti pazienti è sufficiente la programmabilità e diagnostica degli eventi di base.

3) Compatibilità per indagini con risonanza magnetica (MR)

Sebbene non sia stata reperita letteratura specifica su questo tema, il GdL raccomanda l'utilizzo di PM compatibili con la risonanza magnetica (MRI) in pazienti con lunga aspettanza di vita e, in particolar modo, in pazienti con comorbidità tali da ritenere probabile la necessità di indagini MRI. I pazienti che non hanno in sede cateteri MRI compatibili e che vanno incontro ad upgrade o sostituzione del generatore, non necessitano di dispositivo MRI compatibile in quanto rimangono incompatibili a indagine MRI; questo è estendibile anche a pazienti che presentano altre contro-indicazioni a indagini MRI. Si evidenzia inoltre che vi sono delle differenze in merito ai limiti di compatibilità tra i vari modelli, sia in termini di intensità del campo magnetico, sia in termini di compatibilità di alcuni distretti corporei, sia in termini temporali di esposizione. Si rimanda pertanto alle istruzioni per l'uso per le compatibilità relative al singolo modello.

Ulteriori caratteristiche specifiche delle singole fasce

- Algoritmi per la terapia atriale automatica e algoritmi per la diagnostica e la prevenzione della FA

I PM hanno diverse soluzioni, a seconda del fabbricante, per diagnosticare e prevenire la FA. L'RCT multicentrico ADOPT⁹⁵ ha coinvolto 288 pazienti e ha mostrato come la terapia atriale fosse più alta nel gruppo trattato con l'accensione dell'algoritmo di overdrive dinamico (92.9% vs. 67.9%, $p < 0.0001$), determinando una riduzione del burden più velocemente nel gruppo con tale algoritmo attivato rispetto ai pazienti seguiti con le sole visite ($p=0.005$). Tuttavia il numero di episodi di FA, mortalità e comorbidità non erano invece statisticamente significativi.

Anche la terapia atriale automatica (pacing antitachicardico) può essere utilizzata nell'interruzione delle tachiaritmie atriali. L'RCT multicentrico MINERVA⁹⁶ ha coinvolto 385 pazienti DDDR, 398 pazienti con minimizzazione della stimolazione ventricolare e 383 pazienti DDDR con pacing atriale preventivo e pacing antitachicardico atriale. I risultati hanno evidenziato l'efficacia del pacing antitachicardico atriale (>44%: è associato alla riduzione del rischio di FA permanente e persistente, soprattutto quando gli episodi tachiaritmici sono lenti e regolari (HR 0.32 (0.13-0.78) $p=0.012$). Un'analisi del medesimo RCT⁹⁷ ha altresì evidenziato come questo comporti un impatto economico positivo sull'utilizzo delle risorse sanitarie.

- Algoritmo rate-drop response

Il GdL raccomanda l'utilizzo di PM con algoritmo rate-drop response in pazienti con sincope riflessa asistolica come già discusso nel quesito 1.

- Algoritmi per la riduzione del pacing ventricolare

La stimolazione ventricolare destra provoca dissincronia ventricolare associata a una riduzione della funzione ventricolare sinistra⁹⁸ e ad un aumento del rischio di insufficienza cardiaca e FA⁹⁹. Nei PM bicamerale sono state sviluppate diverse soluzioni tecnologiche per minimizzare il pacing ventricolare destro tra cui algoritmi di cambio modo di stimolazione. Molti RCT hanno dimostrato che grazie a questi algoritmi la stimolazione ventricolare non necessaria è stata significativamente ridotta rispetto alla sola modalità DDDR.

- PM VDD

I PM VDD rappresentano il 7% degli impianti totali dei PM. Un recente Consensus dell'AIAC riporta



che la stimolazione VDD con singolo catetere è una possibile alternativa alla stimolazione bicamerale nei pazienti con blocco atrioventricolare completo e normale funzione del nodo sinusale. La stimolazione VDD combina i benefici fisiologici della stimolazione atrioventricolare sincrona con i vantaggi di un sistema a singolo catetere (costo inferiore, tempi fluoroscopici più brevi, più basso tasso di complicanze). Tuttavia, la limitazione principale della stimolazione VDD a singolo catetere è la scarsa performance a lungo termine nel rilevamento atriale. In effetti, l'under-sensing atriale ha comportato un passaggio alla modalità di stimolazione VVIR nel 6,9-27,6% dei pazienti. Un'altra limitazione è il potenziale sviluppo della malattia del nodo del seno, che è osservabile nell'1-2% dei pazienti con blocco atrioventricolare e normale funzione del nodo sinusale al momento dell'impianto del PM¹⁰⁰. Il GdL limiterebbe quindi l'utilizzo dei PM VDD ai pazienti che hanno un precedente generatore VDD da sostituire o ai pazienti a cui sia difficoltoso o a rischio aumentato l'impianto del secondo catetere.

• Stimolazione ottimizzata del ventricolo sinistro

Al fine di ottimizzare la stimolazione del ventricolo sinistro sono stati sviluppati algoritmi dedicati o elettrocateri quadripolari per la stimolazione multi sito o vi è la possibilità di programmare stimoli indipendenti dall'elettrocatero sinistro. Vi sono evidenze disponibili relative a studi con CRT-D che, nel caso degli elettrocateri quadripolari, prevedono l'utilizzo degli stessi utilizzati nei CRT-P. Si rimanda pertanto al relativo quesito per la disamina degli studi individuati.

Quesito 6. Quali sono i criteri di scelta degli ICD in base alle caratteristiche dei pazienti?

Raccomandazioni

6.1 Per tutti i pazienti dovrebbe essere considerato l'utilizzo di ICD dotati di monitoraggio remoto.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

6.2 Le caratteristiche tecniche minime degli ICD che dovrebbero essere impiantati in relazione alle caratteristiche dei pazienti sono riportati nella tabella sottostante. Va comunque sottolineato che si tratta di indicazioni di carattere generale e che le caratteristiche del dispositivo devono tener conto delle eventuali particolari necessità del singolo paziente.

Tabella 1: Defibrillatori monocamerale

Fascia	Caratteristiche del paziente	Caratteristiche tecniche minime del dispositivo monocamerale	Prevalenza d'uso sul totale degli ICD monocamerale stimata in base alle caratteristiche del paziente ⁺⁺⁺
1	Pazienti con indicazione a ICD monocamerale con necessità di monitorare eventuali episodi di FA	<ul style="list-style-type: none"> monitoraggio remoto MRI compatibili algoritmi avanzati per la discriminazione del ritmo ventricolare diagnostica, riconoscimento e monitoraggio della FA 	50 %
2	Pazienti con indicazione a ICD monocamerale	<ul style="list-style-type: none"> monitoraggio remoto MRI compatibili algoritmi avanzati per la discriminazione del ritmo 	35 %

⁺⁺⁺ Le percentuali indicate sono state stimate sulla base delle caratteristiche dei pazienti e si riferiscono solo ai primi impianti e non possono essere direttamente correlate ai prezzi indicativi (vedi nei commenti la motivazione articolata).



		ventricolare	
3	Pazienti con indicazione a ICD monocamerale che presentano importanti comorbidità tali da ridurre significativamente la speranza di vita	<ul style="list-style-type: none"> • monitoraggio remoto 	15 %

Tabella 2: Defibrillatori bicamerali

Fascia	Caratteristiche del paziente	Caratteristiche tecniche minime del dispositivo bicamerale	Prevalenza d'uso stimata in base alle caratteristiche del paziente sul totale degli ICD bicamerali ^{†††}
1	Pazienti con indicazione a ICD e a stimolazione bicamerale permanente che hanno la necessità di monitorare eventuali episodi di FA	<ul style="list-style-type: none"> • monitoraggio remoto • MRI compatibili • algoritmi avanzati per la discriminazione del ritmo ventricolare • diagnostica, riconoscimento e monitoraggio della FA • algoritmi per la riduzione del pacing ventricolare 	40 %
2	Pazienti con indicazione a ICD e a stimolazione bicamerale permanente	<ul style="list-style-type: none"> • monitoraggio remoto • MRI compatibili • algoritmi avanzati per la discriminazione del ritmo ventricolare • algoritmi per la riduzione del pacing ventricolare 	45 %
3	Pazienti con indicazione a ICD e a stimolazione bicamerale permanente che presentano importanti comorbidità tali da ridurre significativamente la speranza di vita	<ul style="list-style-type: none"> • monitoraggio remoto 	15 %

Tabella 3: CRT-D

Fascia	Caratteristiche del paziente	Caratteristiche tecniche minime del dispositivo CRT	Prevalenza d'uso stimata in base alle caratteristiche del paziente sul totale dei CRT-D ^{†††}
1	Pazienti con indicazione a CRT-D con necessità di monitorare eventuali episodi di FA	<ul style="list-style-type: none"> • monitoraggio remoto • MRI compatibili • stimolazione ottimizzata del ventricolo sinistro • diagnostica, riconoscimento e monitoraggio FA. 	55%
2	Pazienti con indicazione a CRT-D	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio remoto • MRI compatibili • stimolazione ottimizzata del 	35%



		ventricolo sinistro	
3	Pazienti con indicazione a CRT-D che presentano importanti comorbidità tali da ridurre significativamente la speranza di vita	<ul style="list-style-type: none"> Monitoraggio remoto 	10%

Livello della prova: VI**Forza della raccomandazione: B****Commento**

6.1 Con riferimento al monitoraggio remoto si rimanda alle considerazioni generali già fatte per i PM. Il GdL ritiene che negli ICD debba essere disponibile su tutti i dispositivi per un riconoscimento precoce di aritmie riducendo i rischi ad esse correlati inclusi eventuali shock inappropriati e per la sorveglianza dei malfunzionamenti.

Nel Consensus sul monitoraggio remoto dei dispositivi cardiaci impiantabili del 2015 la raccomandazione di utilizzare il monitoraggio remoto per la prevenzione degli shock inappropriati è di classe I livello B-R, ossia moderata e derivante da studi RCT: vengono riportati i risultati statisticamente significativi di un RCT denominato ECOST, che ha coinvolto 433 pazienti, in cui gli shock inappropriati per qualsiasi causa erano più bassi nel braccio con monitoraggio remoto. Nel medesimo Consensus vi è inoltre una raccomandazione di classe I livello A relativamente alla necessità di monitoraggio remoto per la sorveglianza del funzionamento dei cateteri e della durata della batteria: l'RCT TRUST ha coinvolto 1339 pazienti con ICD, con o senza monitoraggio remoto, e ha evidenziato che il malfunzionamento dell'ICD è raro e spesso asintomatico ma che il rilevamento immediato in modalità remota ha consentito e facilitato le relative decisioni cliniche.^{94,101}

6.2 Nella tabella 1 vengono riportate le caratteristiche tecniche degli ICD monocamerale distinte in tre fasce di prodotto riferite ad altrettante fasce di popolazione candidabile all'impianto di tali dispositivi. Analogamente viene fatto in tabella 2 per gli ICD bicamerale e in tabella 3 per i CRT-D. Le caratteristiche dei pazienti candidabili all'impianto di un ICD mono, bi o CRT-D sono già state riportate nel quesito 2.

Non è stata inserita una tabella per gli ICD sottocutanei poiché, essendo disponibile un solo prodotto, si rimanda alle caratteristiche dei pazienti già esplicitate nel quesito 4 ai punti 4.13 e 4.14.

Si evidenzia che le caratteristiche tecniche riportate nelle tabelle sono da intendersi come funzioni di minima e non esaustive dei prodotti disponibili sul mercato. Tali prodotti infatti sono soggetti ad una rapidissima evoluzione tecnologia e vengono velocemente affiancati o sostituiti da nuovi prodotti e all'interno della stessa fascia di prodotto vi sono diverse soluzioni tecnologiche per implementare la medesima funzionalità nonché innovative o peculiari specifiche tecniche, solo in parte studiate in letteratura e per le quali sono necessarie maggiori evidenze per trarre conclusioni sull'efficacia in eventuali specifiche tipologie di pazienti.

La prevalenza d'uso riportata nelle tabelle è pertanto stata stimata dal GdL in base alle caratteristiche cliniche del paziente e si riferisce ai primi impianti. Fermo restando infatti che anche in caso di sostituzioni verranno considerate le medesime considerazioni cliniche, i relativi volumi di impianto saranno correlati anche ad altre valutazioni, in primis la necessità di mantenere la compatibilità tra il generatore e gli elettrocateri. Come descritto per i pacemaker, benchè l'attuale disponibilità di prodotti in gara regionale soddisfi entrambe le necessità, le percentuali riportate nella quarta colonna della tabella sono da ritenersi non correlabili ai lotti di gara essendo stimate sulle caratteristiche dei pazienti e potrebbero comprendere dispositivi inseriti in lotti di gara diversi.

Con riferimento ai pazienti che presentano ridotta speranza di vita o gravi comorbidità si ricorda quanto riportato nel quesito 2 ossia che per le indicazioni all'impianto di ICD si rimanda alle LG di riferimento per ICD che riportano indicazioni all'impianto di ICD per pazienti con aspettativa di vita con un buono stato funzionale superiore a un anno, pertanto il riferimento in tabella di ridotta speranza di vita è da intendersi comunque superiore ad un anno.



Caratteristiche tecniche dei dispositivi di fascia 1 e 2

Di seguito vengono discusse alcune caratteristiche necessarie nelle fasce di prodotto 1 e 2 delle diverse classi di dispositivi. Viste le evidenze disponibili, il GdL le ha inserite come necessarie o preferenziali nei pazienti con lunga aspettanza di vita al fine di ottimizzare le terapie antitachicardiche, il pacing ed evitare il peggioramento delle condizioni cliniche che possa comportare eventuali ulteriori interventi clinici.

1. Compatibilità per indagini con risonanza magnetica (MRI)

Per quanto riguarda la compatibilità per indagini con risonanza magnetica (MRI) si rimanda alle considerazioni fatte per i PM.

2. Algoritmi avanzati per la discriminazione del ritmo ventricolare

In tutti i dispositivi sono presenti algoritmi per la discriminazione del ritmo ventricolare ma la loro numerosità e complessità varia tra produttori ma anche da modello a modello ed è correlata alla possibilità di prevenire le terapie inappropriate anche dovute a rumore da danneggiamento dei cateteri nel corso della vita di qualsiasi paziente. Nei commenti per le indicazioni all'impianto di ICD monocamerale è già stato discusso il razionale di riduzione delle terapie inappropriate dovute alla presenza di tachiaritmie sopraventricolari (SVT).

Ulteriori caratteristiche specifiche delle singole fasce di prodotto

Nelle diverse fasce di prodotto sono stati inoltre individuate ulteriori caratteristiche tecniche peculiari correlate a delle specifiche caratteristiche cliniche del paziente.

- Diagnostica, riconoscimento e monitoraggio della FA

Per quanto riguarda gli ICD monocamerale, in alcuni dispositivi vi è la disponibilità di algoritmi per la diagnostica, il riconoscimento e il monitoraggio della fibrillazione atriale che possono essere utili nei pazienti in cui vi sia la necessità di monitorare eventuali episodi di FA parossistica. Nello studio prospettico, multicentrico PainFree SST, che ha arruolato 2.790 pazienti, di cui 751 con impianto monocamerale, è stato rilevato che la causa più frequente di shock inappropriati era la FA per tutti i tipi di dispositivi. Da una analisi multivariata è emerso che una storia di FA e di tachicardia e un'assenza di precedente infarto miocardico sono predittori di shock inappropriati.¹⁰²

- Algoritmi per la riduzione del pacing ventricolare

I vantaggi relativi alla riduzione del pacing ventricolare sono prevalentemente riportati negli studi con PM come già discusso nel relativo paragrafo. Con riferimento agli studi con ICD, l'RCT DAVID con 506 pazienti ha valutato l'efficacia clinica dell'ICD bicamerale in pazienti senza alcuna indicazione al pacing antibradicardico. Lo studio mostrò una tendenza all'incremento della mortalità (relative hazard, 1.61; 95% confidence interval) e delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca nel gruppo DDDR (relative hazard, 1.54; 95% CI).¹⁰³ Un'ulteriore prova degli effetti avversi del pacing ventricolare destro apicale è fornita dall'RCT MADIT II, in cui i ricoveri per insufficienza cardiaca risultarono più frequenti nel braccio ICD (19.9%) rispetto ai pazienti in trattamento convenzionale (14.9%).¹⁰⁴ Successivamente vi sono stati ulteriori studi che confermano l'evidenza degli effetti avversi del pacing ventricolare destro apicale e le difficoltà connesse alla stimolazione in siti alternativi.

- Stimolazione del ventricolo sinistro

Al fine di ottimizzare la stimolazione ventricolare sinistra sono stati sviluppati algoritmi dedicati o elettrocateri tetrapolari per la stimolazione multisito o vi è la possibilità di programmare stimoli indipendenti dall'elettrocatero sinistro.

Con riferimento alla stimolazione multi sito, diversi studi comparativi su popolazioni limitate^{105,106,107} hanno mostrato come una stimolazione da due differenti siti permetta di ottenere risultati clinici migliori rispetto a quella convenzionale: la stimolazione multipoint sembra in grado di



determinare, infatti, una cattura più ampia del ventricolo sinistro con una conduzione più simultanea e uniforme. Vi sono studi anche sull'utilizzo dei cateteri quadripolari che hanno coinvolto un numero di pazienti più elevato, ad esempio vi è uno studio osservazionale multicentrico prospettico¹⁰⁸ che ha coinvolto 154 pazienti con scompenso cardiaco sottoposti ad impianto di CRT con elettrocattere quadripolare che ha mostrato ottimizzazione del pacing e bassi tassi di eventi avversi, ma sono necessari RCT o studi comparativi più ampi per evidenziare quali sia la soluzione tecnologica più efficace.

Quesito 7. Quali sono i requisiti dei centri autorizzati all'impianto di CRT e dei centri abilitati all'estrazione degli elettrocateri*?

7.1 L'impianto di CRT non richiede requisiti strutturali diversi rispetto all'impiantistica semplice (impianto di PM e ICD mono e bicamerale).

Gli impianti devono essere effettuati all'interno di strutture cardiologiche con posti letto e il centro deve avere la possibilità di interagire in tempo reale con medici anestesisti/rianimatori.

Si auspica che l'impianto di ICD e PM biventricolari venga effettuato in un centro che garantisca almeno 20 impianti/anno e che ci sia almeno un operatore esperto che abbia effettuato almeno 30 impianti.

7.2 La procedura di estrazione di elettrocateri può essere eseguita presso centri regionali con comprovata esperienza e competenza nella procedura che soddisfano tutti i requisiti di seguito riportati.

1. REQUISITI STRUTTURALI e TECNOLOGICI

Dovranno essere presenti le seguenti caratteristiche/attrezzature:

- sala operatoria dove eseguire la procedura;
- presenza di cardiocirurgia in sede con stand-by cardiocirurgico attivo;
- fluoroscopia di alta qualità, fissa o mobile;
- strumenti appropriati per eseguire l'impianto di ICD e PM e per l'estrazione di elettrocateri;
- strumenti per eseguire riparazioni vascolari, toracotomia, sternotomia e by-pass cardio-polmonare;
- possibilità immediata di esecuzione di ecocardiografia;
- kit per pericardiocentesi e drenaggio toracico;
- attrezzatura per stimolazione temporanea transvenosa e per stimolazione e defibrillazione esterna.

2. REQUISITI PROFESSIONALI

Durante l'esecuzione della procedura dovranno essere assicurate almeno le seguenti figure:

- un medico addestrato ed esperto in estrazione di elettrocateri**;
- il personale adeguato di sala operatoria (compreso personale con capacità di gestione delle apparecchiature fluoroscopiche ed ecocardiografiche).

3. EXPERTISE MINIMA DEL CENTRO

Il centro dovrebbe garantire:

- un alto volume di impianti di PM/ICD (250/anno);
- comprovata esperienza nell'estrazione di elettrocateri (si auspica che il centro effettui l'estrazione di almeno 20 elettrocateri/anno).

* Estrazione di elettrocattere (Lead Extraction): rimozione di un elettrocattere impiantato per più di un



anno, o rimozione di un elettrocateretere che indipendentemente dalla durata dell'impianto richieda l'utilizzo di strumenti specifici non inclusi nella confezione di impianto, e/o la rimozione del catetere da una via diversa dalla vena di impianto. I cateteri degli ICD possono richiedere specifici strumenti per l'estrazione anche se la durata dell'impianto è meno di un anno.

****Un medico, per essere considerato idoneo all'estrazione degli elettrocateretere deve aver estratto, sotto il controllo di un medico esperto/supervisore, un minimo di 40 elettrodi in almeno 30 procedure come primo operatore, di cui: almeno 10 procedure con più elettrodi, l'estrazione di almeno 10 elettrodi impiantati da oltre 6 anni e di almeno 10 elettrodi da ICD (tale training dovrebbe includere l'utilizzo di un'ampia varietà di strumenti e tecniche di espianto, nonché diversi punti di accesso venoso per garantire una formazione completa).**

Commento

7.1 Non è stato individuato alcun documento che definisca i requisiti che deve avere un centro per eseguire l'impianto di ICD e PM tricamerale, ad eccezione del documento di consenso EHRA/HRS sulla CRT nello scompenso cardiaco il quale riporta che nell'eventualità di complicanze quali perforazione o tamponamento cardiaco durante l'impianto devono essere immediatamente disponibili l'ecocardiografia e gli strumenti per eseguire la pericardiocentesi.^{†††.109}

Un documento di consenso elaborato da AIAC – FIC¹¹⁰ e i documenti relativi ad altre due regioni italiane (Emilia Romagna e Lombardia)^{111,112} riportano i modelli organizzativi, i requisiti tecnici dei laboratori di aritmologia, la strumentazione d'emergenza necessaria e i volumi minimi per l'esecuzione delle procedure diagnostiche e terapeutiche in aritmologia.

I documenti reperiti non riportano specifiche attrezzature necessarie esclusivamente per l'impianto di CRT diverse da quelle necessarie per l'impiantistica "semplice" (impianto di PM o ICD mono o bicamerale).

Tutti i documenti riportano che gli impianti in generale devono essere effettuati all'interno di strutture cardiologiche con posti letto e il centro deve avere la possibilità di interagire in tempo reale con medici anestesisti/rianimatori.

I documenti invece, distinguono tra impianto di PM, ICD e CRT in termini di volumi minimi di attività. In particolare, uno di tali documenti suggerisce quale volume minimo/anno per assicurare il mantenimento delle competenze di un centro l'impianto di 10 CRT¹¹⁰, un altro invece riporta come volume minimo di attività 20 primi impianti di CRT l'anno.¹¹¹

Si cita un ulteriore documento approvato dall'HRS in cui viene indicato un numero minimo di 10 impianti di CRT/anno per operatore per il mantenimento della manualità.¹¹³

Al fine della certificazione EHRA (Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter Defibrillators Certification dell'European Heart Rhythm Association) vengono richiesti all'operatore 30 impianti di CRT in 2 anni.

In letteratura è riportato inoltre che le procedure di impianto di device eseguite in centri e/o da operatori con un basso volume annuale di procedure sono associati ad un maggior rischio di complicanze.^{114,115}

Considerando la maggior complessità della procedura di impianto di un device per CRT rispetto all'impianto di un PM/ICD mono- o bi-camerale e l'esperienza richiesta per l'impianto, ma considerando inoltre la diffusione della procedura a livello regionale, nonché tenendo conto del numero di impianti effettuati attualmente dai centri veneti e della letteratura reperita, il GdL concorda di auspicare che l'impianto venga effettuato in centri che garantiscano almeno 20 impianti/anno e che abbiano almeno un operatore esperto che abbia effettuato almeno 30 impianti.

^{†††} Per il dettaglio della metodologia di ricerca delle fonti si rimanda all'appendice 1.



7.2 I documenti reperiti definiscono le indicazioni/controindicazioni della procedura di estrazione, gli step necessari per la formazione del medico che la esegue e i requisiti minimi necessari del centro dove viene eseguita la procedura.^{116,117,118}

In particolare, tenendo in considerazione che la procedura di estrazione dell'elettrocattetero è complessa e si accompagna ad un rischio non trascurabile di complicanze potenzialmente fatali (lacerazione cardiaca, tamponamento cardiaco, lacerazione vascolare, emotorace, pneumotorace, embolia polmonare), nei documenti reperiti emerge la necessità che il centro che esegue procedure di estrazione di elettrocatteteri transvenosi abbia specifiche strutture ed attrezzature, personale appropriato e con adeguata formazione ed esperienza.^{§§§. 116,117,118}

Il centro deve avere le strutture e le attrezzature richieste per eseguire l'estrazione dell'elettrocattetero in modo sicuro ed efficace. In particolare l'estrazione di elettrocatteteri deve essere eseguita in centri con cardiocirurgia per permettere la gestione di qualsiasi complicanza maggiore che richieda un intervento chirurgico.¹¹⁷ Il GdL concorda di specificare che lo stand-by cardiocirurgico deve essere attivo al fine di intervenire tempestivamente in caso di complicanze.

La procedura deve essere eseguita in sala operatoria.^{117,118}

Una fluoroscopia ad alta risoluzione è necessaria per la visualizzazione di componenti di ridotte dimensioni dell'elettrocattetero o di eventuali frammenti e per eseguire la procedura in sicurezza; è necessaria inoltre un'ampia gamma di strumenti specifici necessari per l'estrazione dell'elettrocattetero e di strumenti necessari nel caso di insorgenza di complicanze/emergenze (quali ad esempio: strumenti per pericardiocentesi e drenaggio toracico, riparazioni vascolari, toracotomia, sternotomia e by-pass cardio-polmonare). La possibilità immediata di esecuzione di ecocardiografia è necessaria per diagnosticare rapidamente eventuali complicanze; anche la stimolazione temporanea transvenosa ed esterna possono essere utilizzate in situazioni di emergenza.^{116,117,118}

In aggiunta alle attrezzature, il centro deve avere personale adeguato e preparato in modo appropriato sia alla procedura di estrazione in sé, che alla gestione delle potenziali complicanze. Poiché la procedura di estrazione è effettuata da un cardiologo (operatore primario), un cardiocirurgo deve essere prontamente disponibile per gestire qualsiasi complicanza che richieda un intervento chirurgico.^{117,118}

La gravità delle complicanze determina la necessità di uno specifico addestramento/formazione/training e di un certo volume di attività per queste procedure, oltre all'esperienza nell'impianto di ICD e PM.

In particolare, i documenti reperiti riportano alcune raccomandazioni sul numero minimo di cateteri che un medico deve estrarre come primo operatore per essere adeguatamente formato ed essere considerato idoneo all'estrazione (almeno 40 elettrocatteteri) e per mantenere le competenze nel tempo (almeno 20 elettrocatteteri/anno).^{117,118}

Per quanto riguarda i volumi minimi del centro che esegue estrazioni di elettrocattetero, nei documenti viene riportato che il centro dovrebbe garantire un alto volume di impianti di PM ed ICD e, in aggiunta, dovrebbe garantire annualmente l'estrazione di un minimo di 20 elettrocatteteri.^{117,118}

Il GdL ha definito quale volume minimo per soddisfare il requisito dell'alto volume di impianti di PM ed ICD un numero di impianti di 250/anno.

È stata reperita inoltre una metanalisi volta a valutare la potenziale relazione tra il volume dei centri (centri con basso, medio e alto volume di procedure) e la sicurezza della procedura di estrazione dell'elettrocattetero in termini di complicanze maggiori o morte entro 48 ore dall'intervento, complicanze minori entro 48 ore dall'intervento e morte a 30 giorni dall'intervento. Sono stati inclusi 66 studi osservazionali. Confrontando gli studi relativi a centri con volumi di procedure alti e bassi, non sono emerse differenze nel tasso combinato di complicanze maggiori o morti intraoperatorie. Al contrario, sia le complicanze minori che la

^{§§§} Per il dettaglio della metodologia si rimanda all'appendice 1.



mortalità a 30 giorni sono diminuite all'aumentare del volume di procedure del centro. In particolare, utilizzando la classificazione EHRA, il tasso combinato di complicanze minori si è ridotto da un 7,2% negli studi relativi a centri a basso volume di procedure (< 15 procedure/anno) ad un 2,1% negli studi relativi a centri ad alto volume (> 30 procedure/anno) ($P < 0,001$). Sebbene fossero disponibili meno studi, la stessa tendenza è stata osservata per la mortalità a 30 giorni: il tasso è passato dal 5,3% negli studi con basso volume all'1,5% negli studi con volume più elevati.¹¹⁹

Quesito 8. Come può essere assicurata un'omogenea gestione a livello regionale di avvisi di sicurezza /incidenti/ segnalazioni che coinvolgono ICD e PM?

Si auspica la definizione di un team di esperti regionale (TER) per la valutazione degli avvisi di sicurezza e/o alert che riguardano ICD e PM e che potenzialmente abbiano un forte impatto clinico.

Il team di esperti dovrebbe essere attivato a seguito di segnalazione da parte del referente regionale della vigilanza (RRV) nel più breve tempo possibile e prendere in carico l'evento.

Il TER dovrebbe fare un'analisi critica dell'evento e delle soluzioni e raccomandazioni proposte dal fabbricante (in particolare per la gestione del paziente) al fine di garantirne una precisa ed uniforme interpretazione, nonché, laddove se ne rendesse necessario, proporre azioni di controllo più mirate nei confronti dei pazienti o sotto-popolazioni di pazienti interessate all'avviso, in linea con le raccomandazioni definite dal fabbricante.

Tale valutazione condivisa, nei casi in cui è ritenuta necessaria, dovrebbe essere trasmessa a cura del RRV assieme all'avviso a tutte le AA.SS. e ai referenti aziendali della vigilanza (RAV) che si occuperanno di diffonderla agli utilizzatori finali come da LG (DGR n. 376 del 28-03-2017 "Linee di indirizzo regionali in materia di vigilanza sui dispositivi medici, sui dispositivi medici impiantabili attivi e sui dispositivi medico-diagnostici in vitro. Aggiornamento al 2016") e monitorarne l'applicazione.

Il TER dovrebbe essere composto da almeno 3 cardiologi elettrofisiologi con esperienza nella gestione di PM e ICD, un ingegnere clinico e il RRV. Il TER si potrebbe avvalere del supporto di eventuali ulteriori figure professionali e/o esperti delle ditte a seconda della complessità dell'avviso, qualora ritenuto opportuno.

Commento

La dispositivo vigilanza ha l'obiettivo di incrementare la protezione della salute e la sicurezza dei pazienti, degli utilizzatori e di altri riducendo la possibilità che lo stesso tipo di incidente dannoso si ripeta in luoghi diversi in tempi successivi. Tale obiettivo è raggiungibile attraverso la valutazione degli incidenti segnalati e, se del caso, la divulgazione delle informazioni al fine di prevenire altri incidenti dello stesso tipo. È pertanto essenziale poter disporre di tempestive comunicazioni sui nuovi segnali oltre che di strumenti che consentano un'applicazione omogenea e puntuale delle azioni correttive prescritte.

Un'azione correttiva in campo è quella misura intrapresa dal fabbricante per ridurre il rischio di morte o di grave peggioramento dello stato di salute legato all'utilizzo di un dispositivo medico già commercializzato. Tali misure devono essere segnalate tramite un avviso di sicurezza (FSN). Linee guida MEDDEV 2.12/1 rev. 8, gennaio 2013. "Linea guida sul sistema di vigilanza sui dispositivi medici".

L'interpretazione e le conseguenti azioni da intraprendere a seguito di un avviso di sicurezza rappresentano un aspetto critico, in quanto gli avvisi sono numerosi, utilizzano form diversi, non sono sempre chiari sul problema e le azioni da intraprendere ed è possibile che strutture diverse abbiano comportamenti diversi a seguito del medesimo avviso. L'avviso può riguardare la modifica delle istruzioni per l'uso, il recall, gli aggiornamenti software sul device impiantato o sulla strumentazione ad esso correlata, la diversa gestione del paziente (follow-up in remoto o ambulatoriale).

In particolare, i PM e ICD necessitano di una valutazione, divulgazione, applicazione equa ed omogenea delle azioni correttive relative ad avvisi di sicurezza e/o alert che potenzialmente abbiano un forte impatto clinico.

Il gruppo di lavoro, alla luce delle considerazioni sopra riportate e al fine di salvaguardare la salute dei



propri cittadini e tutelare i propri operatori, ritiene opportuno istituire un team di esperti regionale denominato TER.

IL TER, nei casi di avvisi di sicurezza e/o allert che potenzialmente possono avere un forte impatto clinico, in maniera indipendente valuta le azioni poste in essere dal fabbricante, al fine di garantirne una precisa ed uniforme interpretazione, nonché, laddove se ne rendesse necessario, proporre azioni di controllo più mirate nei confronti dei pazienti o sotto-popolazioni di pazienti interessate all'avviso, in linea con le raccomandazioni definite dal fabbricante.

Quesito 9. Quali indicatori per il monitoraggio dell'applicazione delle linee di indirizzo e della spesa dei dispositivi?

Indicatore 1

Quota di PM monocamerale, bicamerale, VDD e tricamerale sul totale dei PM rilevato da flusso consumi dispositivi medici.

Indicatore 1 bis

Spesa di PM monocamerale, bicamerale, VDD e tricamerale su spesa totale dei PM rilevato da flusso consumi dispositivi medici.

Indicatore 2

Quota di ICD monocamerale, bicamerale, tricamerale e sottocutanei sul totale dei ICD rilevato da flusso consumi dispositivi medici.

Indicatore 2 bis

Spesa di ICD monocamerale, bicamerale, tricamerale e sottocutanei sul totale della spesa ICD rilevato da flusso consumi dispositivi medici.

Indicatore 3

Quota di PM, ICD e CRT su popolazione residente.

Metodologia di calcolo

Indicatore 1

Numeratore: numero di PM monocamerale (J010101.PACE MAKER MONOCAMERALI), bicamerale (J010103.PACE MAKER BICAMERALI), VDD (J010102. PACEMAKER MONOCATETERE), tricamerale (J010104.PACE MAKER TRICAMERALI) rilevato da flusso consumi dispositivi medici per AS.

Denominatore: numero di PM (J0101.PACE MAKER), esclusi i PM leadless (J010199 - PACE MAKER - ALTRI) e gli accessori (J010180.PACE MAKER - ACCESSORI), rilevato da flusso consumi dispositivi medici per AS.

I PM leadless sono stati esclusi dall'indicatore in quanto non oggetto del presente documento, bensì del decreto n. 141 del 13 dicembre 2017, relativo all'utilizzo dei PM leadless.

Indicatore 1 bis

Numeratore: spesa di PM monocamerale (J010101.PACE MAKER MONOCAMERALI), bicamerale (J010103.PACE MAKER BICAMERALI), VDD (J010102. PACEMAKER MONOCATETERE), tricamerale (J010104.PACE MAKER TRICAMERALI) rilevato da flusso consumi dispositivi medici per AS.

Denominatore: spesa totale di PM (J0101.PACE MAKER), esclusi i PM leadless (J010199 - PACE MAKER - ALTRI) e gli accessori (J010180.PACE MAKER - ACCESSORI), rilevata da flusso consumi dispositivi medici per AS.

I PM leadless sono stati esclusi dall'indicatore in quanto non oggetto del presente documento, bensì del



decreto n. 141 del 13 dicembre 2017, relativo all'utilizzo dei PM leadless.

Indicatore 2

Numeratore: numero di ICD monocamerale (J010501.DEFIBRILLATORI MONOCAMERALI), bicamerale (J010502.DEFIBRILLATORI BICAMERALI), tricamerale (J010503.DEFIBRILLATORI TRICAMERALI) e sottocutanei (J010599.DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI - ALTRI), rilevato da flusso consumi dispositivi medici per AS.

Denominatore: numero totale di ICD (J0105.DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI) rilevato da flusso consumi dispositivi medici per AS (J010580.DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI - ACCESSORI esclusi).

Indicatore 2 bis

Numeratore: spesa di ICD monocamerale (J010501.DEFIBRILLATORI MONOCAMERALI), bicamerale (J010502.DEFIBRILLATORI BICAMERALI), tricamerale (J010503.DEFIBRILLATORI TRICAMERALI) e sottocutanei (J010599.DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI - ALTRI), rilevato da flusso consumi dispositivi medici per AS.

Denominatore: spesa totale di ICD (J0105.DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI) rilevato da flusso consumi dispositivi medici per AS (J010580.DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI - ACCESSORI esclusi).

Indicatore 3

Numeratore: numero di PM monocamerale (J010101.PACE MAKER MONOCAMERALI), bicamerale (J010103.PACE MAKER BICAMERALI), VDD (J010102. PACEMAKER MONOCATERE), tricamerale (J010104.PACE MAKER TRICAMERALI), di ICD monocamerale (J010501.DEFIBRILLATORI MONOCAMERALI), bicamerale (J010502.DEFIBRILLATORI BICAMERALI), tricamerale (J010503.DEFIBRILLATORI TRICAMERALI) e sottocutanei (J010599.DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI - ALTRI), rilevato da flusso consumi dispositivi medici per AS e per tipologia di DM.

Denominatore: numero di abitanti per AS, rilevato da flusso anagrafe.

Analizzando i fabbisogni triennali richiesti nella recente gara regionale **** emerge che a livello regionale il 30% del fabbisogno totale è di PM monocamerale, il 56% di PM bicamerale, l'8% VDD e il 6% di CRT-P, con variazioni all'interno delle singole AASS come già evidenziato in premessa. Tali percentuali sono in linea con quanto emerge dall'ultimo Bollettino del Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori (2016)¹²⁰ che riporta come i PM monocamerale siano stati utilizzati nel 26.9% dei primi impianti, PM bicamerale nel 65.0%, CRT-P nell'1.5% e PM VDD nel 6.6%. Si sottolinea comunque che il Bollettino riporta solo i primi impianti, mentre i fabbisogni e i consumi regionali comprendono anche i dispositivi utilizzati nelle sostituzioni.

In appendice 2 (tabella 4) vengono illustrati due possibili scenari evolutivi di spesa a partire dai fabbisogni e consumi storici del 2017. Si evidenzia un lieve aumento del potenziale fabbisogno totale annuale, con un lieve spostamento di possibili consumi futuri da PM bicamerale a CRT-P. I fabbisogni non rappresentano necessariamente l'aderenza alle raccomandazioni fornite in questo documento per le motivazioni già discusse nel quesito 5. Seguendo l'obiettivo di tale documento di uniformare l'aderenza alle indicazioni all'impianto dei dispositivi come indicatore ci si aspetta a livello regionale una prevalenza di utilizzo di PM bicamerale e a seguire di PM monocamerale, marginalmente CRT-P e VDD con minore variabilità tra le

**** Le percentuali indicate sono ricavate dal fabbisogno della gara regionale Veneto Bando GU/S S65 01/04/2017 123041-2017-IT <https://bandi.regione.veneto.it/Public/Dettaglio?idAtto=1342&fromPage=Ricerca&high=defibrilla>



AASS. Non è possibile quantificare tali percentuali di utilizzo poiché non vi è alcun dato epidemiologico o di letteratura.

Per quanto riguarda la spesa futura di PM a livello regionale, sono ipotizzabili diversi scenari come riportato in appendice ed è ipotizzabile che, a fronte di un possibile aumento dei consumi di PM pari a circa l'8%, la spesa complessiva possa al più aumentare del 4%.

Per quanto riguarda ICD, analizzando i fabbisogni triennali della recente gara regionale emerge che il 33% del fabbisogno totale è di ICD monocamerale, il 24% di ICD bicamerale, il 43% di CRT-D, esclusi gli ICD sottocutanei, con variazioni all'interno delle singole AASS come già evidenziato in premessa. Tali percentuali sono in linea con quanto emerge dall'ultimo Bollettino del Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori (2016)¹²⁰ che riporta come gli ICD monocamerale sono stati utilizzati nel 32.2% dei primi impianti, ICD bicamerale nel 31.1% e CRT-D nel 36.7%

In appendice 2 (tabella.9) vengono illustrati due possibili scenari evolutivi di spesa a partire dai fabbisogni e consumi storici del 2017. Si evidenzia un aumento complessivo del potenziale fabbisogno totale annuale pari al 25%, in particolare un aumento di possibili consumi futuri in particolare degli ICD bicamerale. I fabbisogni non rappresentano necessariamente l'aderenza alle raccomandazioni fornite in questo documento per le motivazioni già discusse nel quesito 6. Seguendo l'obiettivo di tale documento di uniformare l'aderenza alle indicazioni all'impianto dei dispositivi come indicatore ci si aspetta a livello regionale una prevalenza di utilizzo di CRT-D, seguiti da ICD bicamerale e monocamerale, ed a seguire da ICD sottocutanei con minore variabilità tra le AASS. Non è possibile quantificare tali percentuali di utilizzo poiché non vi è alcun dato epidemiologico o di letteratura.

Per quanto riguarda la spesa futura di ICD a livello regionale, sono ipotizzabili diversi scenari come riportato in appendice ed è ipotizzabile che, a fronte di un possibile aumento dei consumi di ICD pari al 25%, la spesa complessiva possa al più aumentare del 19.2%.

Relativamente agli ICD sottocutanei vi è potenzialmente forte aumento rispetto all'attuale consumo, in linea con quanto riportato nelle indicazioni del quesito 4 dal momento che le LG 2017 dell'AHA/ACC/HRS sulla morte improvvisa hanno introdotto delle precise raccomandazioni su tale tipologia di dispositivi.

Gruppo di Lavoro su defibrillatori e pacemaker

(Istituito con decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 149 del 30.06.2017, successivamente integrato con decreto n.157 del 04.09.2017)

Anna Cavazzana – UOC HTA, Azienda Zero (coordinatore);

Vittorio Calzolari – Cardiologia, ULSS 2 Marca Trevigiana – Ospedale di Treviso;

Massimo Castoro – Unità di Valutazione delle Tecnologie, Azienda Ospedaliera di Padova;

Erica Ceresola – Azienda Zero;

Carlo Bonanno – Cardiologia, ULSS 8 Berica – Ospedale di Vicenza;

Antonella Garna – Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Area Sanità e Sociale, Regione del Veneto;

Giovanna Ghirlanda - Direzione medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;

Loira Leoni – Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Padova;

Paola Marini – Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;

Giovanni Morani – Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;

Gianni Pastore – Cardiologia, ULSS 5 Polesana – Ospedale di Rovigo;

Greta Scaboro - Cardiologia, ULSS 3 Serenissima - Ospedale dell'Angelo di Mestre;

Sakis Themistoclakis – UOSD Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, ULSS 3 Serenissima - Ospedale dell'Angelo di Mestre;



Allegato A al Decreto n. 95 del - 7 AGO. 2019

pag. 32/49

Paolo Turri - Unità Organizzativa Assistenza specialistica, liste di attesa, termale – Regione del Veneto;
Pietro Turrini – Cardiologia, ULSS 6 Euganea – Ospedale di Camposampiero;
Alessandra Ventura - Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Padova.

Revisore Interno

Margherita Andretta – UOC HTA, Azienda Zero

Segreteria del Gruppo di Lavoro

Elena Poerio – UOC HTA, Azienda Zero

Segreteria CTR-DM

Rita Mottola – Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Area Sanità e Sociale, Regione del Veneto

Francesca Bassotto – Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Area Sanità e Sociale, Regione del Veneto

Data di redazione del documento: Novembre 2018

**Referenze**

- ¹ Brignole et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* (2013) 34, 2281–2329
- ² Ponikowski et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200
- ³ Raatikainen et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace* (2017) 19, ii1–ii90
- ⁴ Piano Nazionale Linee Guida http://old.iss.it/binary/lgmr2/cont/Manuale_PNLG.1234439852.pdf
- ⁵ Brignole et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal* (2018) 39, 1883–1948
- ⁶ Lau CP, Rushby J, Leigh-Jones M, Tam CY, Poloniecki J, Ingram A, Sutton R, Camm AJ. Symptomatology and quality of life in patients with rate-responsive pacemakers: a double-blind, randomized, crossover study. *Clin Cardiol* 1989;12: 505–512.
- ⁷ Oto MA, Muderrisoglu H, Ozin MB, Korkmaz ME, Karamehmetoglu A, Oram A, Oram E, Ugurlu S. Quality of life in patients with rate responsive pacemakers: a randomized, cross-over study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:800–806.
- ⁸ Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006; 114:11–17.
- ⁹ Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med* 2000;342:1385–1391.
- ¹⁰ Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346:1854–1862.
- ¹¹ Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. N Engl J Med* 1998;338:1097–1104.
- ¹² Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353:145–155.
- ¹³ Castelnuovo E, Stein K, Pitt M, Garside R, Payne E. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9:iii, xi–xiii, 1–246.
- ¹⁴ Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Vesterlund T, Dalsgaard D et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:686–696.
- ¹⁵ Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006; 27:1085–1092.



- ¹⁶ Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566–2571.
- ¹⁷ Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ, Reid J, Mueller KJ, Murphy TJ. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 1984;53:1034–1040.
- ¹⁸ Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1902–1910.
- ¹⁹ Sutton R. Pacing in patients with carotid sinus and vasovagal syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:1260–1263.
- ²⁰ Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52–57.
- ²¹ Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16–20.
- ²² Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardio-inhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102:294–299.
- ²³ Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Hlatky MA, Granger CB, Hammill SC, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL, 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Heart Rhythm* (2017), doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.036.
- ²⁴ Priori et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* (2015) 36, 2793–2867
- ²⁵ Hu, Zuo-Ying et al. Efficiencies and Complications of Dual Chamber versus Single Chamber Implantable Cardioverter Defibrillators in Secondary Sudden Cardiac Death Prevention: A Meta-analysis. *Heart, Lung and Circulation*, Volume 25, Issue 2, 148 – 154
- ²⁶ Bing-Wei Chen & Qing Liu & Xu Wang & Ai-Min Dang. Are dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators really better than single-chamber ones? A systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* (2014) 39:273–280
- ²⁷ Gonçalves et al. Inappropriate Shocks in Patients with ICDs: Single Chamber versus Dual Chamber. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(2):141-148
- ²⁸ Dominic A.M.J. Theuns et al. Prevention of inappropriate therapy in implantable defibrillators: A meta-analysis of clinical trials comparing single-chamber and dual-chamber arrhythmia discrimination algorithms. *International Journal of Cardiology* 125 (2008) 352–357
- ²⁹ Friedman et al. A prospective randomized trial of single- or dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators to minimize inappropriate shock risk in primary sudden cardiac death prevention. *Europace* (2014) 16, 1460–1468
- ³⁰ Kolb C. et al. Reduced Risk for Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks With Dual-Chamber Therapy Compared With Single-Chamber Therapy Results of the Randomized OPTION Study. *J Am Coll Cardiol HF* 2014;2:611–9
- ³¹ Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.



- ³² Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928–1932.
- ³³ Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert J-CC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization–Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:628–634.
- ³⁴ Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
- ³⁵ Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang ASL. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34:3547–3556.
- ³⁶ Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.
- ³⁷ Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
- ³⁸ Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694–1701.
- ³⁹ Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.
- ⁴⁰ Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Török T, Linde C, REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837–1846.
- ⁴¹ Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkenvenik J, Daubert C. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34:2592–2599.
- ⁴² Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015; 101:1800–1806.
- ⁴³ Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369: 1395–1405.
- ⁴⁴ Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015;36:1983–1989.



- ⁴⁵ Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pina IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014;174:1340-1348.
- ⁴⁶ Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420-2429.
- ⁴⁷ Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1239-1246.
- ⁴⁸ Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, Fossati F, Anselme F, Davy JM, Sadoul N, Klug D, Mollo L, Daubert JC. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30 Suppl 1:S23-30.
- ⁴⁹ Delnoy PP, Ottervanger JP, Vos DH, Elvan A, Misiar AR, Beukema WP, Steendijk P, van Hemel NM. Upgrading to biventricular pacing guided by pressure-volume loop analysis during implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:677-683.
- ⁵⁰ Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace* 2006;8:51-55.
- ⁵¹ van Geldorp IE, Vernoooy K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, Dijkman B. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace* 2010;12:223-229.
- ⁵² Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, Langberg JJ, DeLurgio DB, Leon AR. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1166-1171.
- ⁵³ Eldadah ZA, Rosen B, Hay I, Edvardsen T, Jayam V, Dickfeld T, Meininger GR, Judge DP, Hare J, Lima JB, Calkins H, Berger RD. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. *Heart Rhythm* 2006;3:435-442.
- ⁵⁴ Laurenzi F, Achilli A, Avella A, Peraldo C, Orazi S, Perego GB, Cesario A, Valsecchi S, De Santo T, Puglisi A, Tondo C. Biventricular upgrading in patients with conventional pacing system and congestive heart failure: results and response predictors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1096-1104.
- ⁵⁵ Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, Langberg JJ, DeLurgio DB. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-1263.
- ⁵⁶ Shimano M, Tsuji Y, Yoshida Y, Inden Y, Tsuboi N, Itoh T, Suzuki H, Muramatsu T, Okada T, Harata S, Yamada T, Hirayama H, Nattel S, Murohara T. Acute and chronic effects of cardiac resynchronization in patients developing heart failure with long-term pacemaker therapy for acquired complete atrioventricular block. *Europace* 2007;9:869-874.
- ⁵⁷ Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y, Blanc JJ. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* 2004;6:438-443.
- ⁵⁸ Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, Henein M. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol* 2009;103:1280-1284.
- ⁵⁹ Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, Gitt A, Limbourg T, Linde C, Dickstein K. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail* 2011;13:974-983.



- ⁶⁰ Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, Smith RE, Sanderson JE, Leyva F. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace* 2009;11:495-501.
- ⁶¹ Frohlich G, Steffel J, Hurlimann D, Enseleit F, Luscher TF, Ruschitzka F, Abraham WT, Holzmeister J. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 2010;31:1477-1485.
- ⁶² Marai I, Gurevitz O, Carasso S, Nof E, Bar-Lev D, Luria D, Arbel Y, Freimark D, Feinberg MS, Eldar M, Glikson M. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:880-884.
- ⁶³ Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, Francesconi A, De Asmundis C, Sarkozy A, Cazzin R, Brugada P. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:841-849.
- ⁶⁴ Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, Mortensen PT, Pedersen AK, Hansen PS, Jensen HK, Egeblad H. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace* 2008;10:314-320.
- ⁶⁵ Chan JY, Fang F, Zhang Q, Fung JW, Razali O, Azlan H, Lam KH, Chan HC, Yu CM. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J* 2011;32:2533-2540.
- ⁶⁶ Curtis AB, Worley S, Adamson PB, Chung E, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *New Engl J Med* 2013;368:1585-1593.
- ⁶⁷ Curtis AB, Adamson PB, Chung E, Sutton MS, Tang F, Worley S. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCKHF): clinical study design and rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:965-971.
- ⁶⁸ Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927-1937.
- ⁶⁹ Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'Avila A, Heist EK. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail* 2010;16:293-300.
- ⁷⁰ Stockburger M, Gomez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernandez-Lozano I, Cobo E, Wiegand U, Concha JF, Navarro X, Navarro-Lopez F, de Teresa E. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multi-centre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail* 2011;13:633-641.
- ⁷¹ Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, Fang F, Lam KH, Chan HC, Fung JW. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123-2134.
- ⁷² Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338.
- ⁷³ Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1454-1459.
- ⁷⁴ Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-2694



- ⁷⁵ Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864-2868.
- ⁷⁶ Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.
- ⁷⁷ Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med*. 2010;363:36-44.
- ⁷⁸ Weiss R, Knight BP, Gold MR, et al. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. *Circulation*. 2013;128:944-53.
- ⁷⁹ Lambiase PD, Barr C, Theuns DA, et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1657-65.
- ⁸⁰ Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE study and EFFORTLESS registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1605-15.
- ⁸¹ Al-Khatib SM, Greiner MA, Peterson ED, et al. Patient and implanting physician factors associated with mortality and complications after implantable cardioverter-defibrillator implantation, 2002-2005. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:240-9.
- ⁸² El-Chami MF, Levy M, Kelli HM, et al. Outcome of subcutaneous implantable cardioverter defibrillator implantation in patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:900-4.
- ⁸³ Olde Nordkamp LR, Knops RE, Bardy GH, et al. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, Randomized comparison of subcutaneous and transvenous implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Am Heart J*. 2012;163:753-60.
- ⁸⁴ Olde Nordkamp LR, Dabiri AL, Boersma LV, et al. The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical experience in a large Dutch cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1933-9.
- ⁸⁵ Kobe J, Reinke F, Meyer C, et al. Implantation and follow-up of totally subcutaneous versus conventional implantable cardioverter-defibrillators: a multicenter case-control study. *Heart Rhythm*. 2013;10:29-36.
- ⁸⁶ de Bie MK, Thijssen J, van Rees JB, et al. Suitability for subcutaneous defibrillator implantation: results based on data from routine clinical practice. *Heart*. 2013;99:1018-23.
- ⁸⁷ Lamas et al. Impact of rate-modulated pacing on quality of life and exercise capacity--evidence from the Advanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT). *Heart Rhythm*. 2007 Sep;4(9):1125-32.
- ⁸⁸ Sims DB, Mignatti A, Colombo PC, Uriel N, Garcia LI, Ehlert FA, Jorde UP. Rate responsive pacing using cardiac resynchronization therapy in patients with chronotropic incompetence and chronic heart failure. *Europace*. 2011 Oct;13(10):1459-63.
- ⁸⁹ Parthiban et al. Remote Monitoring of Implantable Cardioverter-Defibrillators: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2591-600.
- ⁹⁰ Varma N et al. The Relationship Between Level of Adherence to Automatic Wireless Remote Monitoring and Survival in Pacemaker and Defibrillator Patients. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2601-10



- ⁹¹ Varma et al. Automatic remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator lead and generator performance: the Lumos-T Safely RedUceS RouTine Office Device Follow-Up (TRUST) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:428-436
- ⁹² Crossley GH et al. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *JACC* 2011;57:1181-9
- ⁹³ Renato Pietro Ricci, Emanuela T. Locati, Andrea Campana, Ciro Cavallaro, Massimo Giammaria, Maurizio Landolina, Maurizio Marzegalli, Donato Melissano. Controllo remoto dei dispositivi impiantabili: Health Technology Assessment. AIAC. Area di Telecardiologia
- ⁹⁴ Slotwiner et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm*, Vol 12, No 7, July 2015
- ⁹⁵ Carlson et al. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol.* 2003 Aug 20;42(4):627-33.
- ⁹⁶ Padeletti et al. New-generation atrial antitachycardia pacing (Reactive ATP) is associated with reduced risk of persistent or permanent atrial fibrillation in patients with bradycardia: Results from the MINERVA randomized multicenter international trial. *Heart Rhythm.* 2015 Aug;12(8):1717-25.
- ⁹⁷ Boriani et al. Effects of enhanced pacing modalities on health care resource utilization and costs in bradycardia patients: An analysis of the randomized MINERVA trial. *Heart Rhythm.* 2015 Jun;12(6):1192-200.
- ⁹⁸ Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(8): 2093-100.
- ⁹⁹ Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107(23): 2932-7.
- ¹⁰⁰ Palmisano P et al. Clinically oriented device programming in bradycardia patients: part 2 (atrioventricular blocks and neurally mediated syncope). Proposals from AIAC (Italian Association of Arrhythmology and Cardiac Pacing). *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018 Apr;19(4):170-180.
- ¹⁰¹ Varma et al. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation.* 2010 Jul 27;122(4):325-32.
- ¹⁰² Auricchio et al, Low inappropriate shock rates in patients with single- and dual/triple-chamber implantable cardioverter-defibrillators using a novel suite of detection algorithms: PainFree SST trial primary results. *Heart Rhythm.* 2015 May;12(5):926-36.
- ¹⁰³ Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al, for the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-23
- ¹⁰⁴ Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
- ¹⁰⁵ Thibault B, Dubuc M, Khairy P et al. Acute haemodynamic comparison of multisite and biventricular pacing with a quadripolar left ventricular lead. *Europace* 2013; 15: 984 – 91.
- ¹⁰⁶ Pappone C, Calović Ž , Vicedomini G et al. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Heart Rhythm* 2014; 11: 394 – 401.



- ¹⁰⁷ M. Siciliano, F. Migliore, L. Badano et al. Cardiac resynchronization therapy by multipoint pacing improves response of left ventricular mechanics and fluid dynamics: a three-dimensional and particle image velocimetry echo study. *Europace* 2017; 19(11): 1833 – 1840.
- ¹⁰⁸ Forleo, G. B., Mantica, M., Di Biase, L., Panattoni, G., Della Rocca, D. G., Papavasileiou, L. P., ... Romeo, F. (2012). Clinical and procedural outcome of patients implanted with a quadripolar left ventricular lead: Early results of a prospective multicenter study. *Heart Rhythm*, 9(11), 1822-1828.
- ¹⁰⁹ Daubert et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Heart Rhythm*, Vol 9, No 9, September 2012
- ¹¹⁰ Vergara et al. DOCUMENTO AIAC-FIC. Struttura e organizzazione funzionale dell'Aritmologia. *G Ital Cardiol* 2010; 11 (7-8): 604-624
- ¹¹¹ Requisiti specifici per l'accreditamento delle Strutture Cardiologiche con posti letto e degli Ambulatori Cardiologici – Emilia Romagna, 2011
- ¹¹² Deliberazione n. X/7540 seduta del 18/12/2017 - Approvazione dei requisiti minimi autorizzativi per l'attività di elettrofisiologia - (atto da trasmettere al consiglio regionale) – Lombardia 2017
- ¹¹³ Curtis et al. Clinical competency statement: Training pathways for implantation of cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization devices. *Heart Rhythm* (2004) 3, 371–375
- ¹¹⁴ Kirkfeldt et al. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *European Heart Journal* (2014) 35, 1186–1194
- ¹¹⁵ Hsu et al. Coronary Venous Dissection from Left Ventricular Lead Placement During Cardiac Resynchronization Therapy With Defibrillator Implantation and Associated in-Hospital Adverse Events (from the NCDR ICD Registry). *Am J Cardiol* 2018;121:55–61
- ¹¹⁶ Bongiorno et al. La rimozione transvenosa di elettrocateri per stimolazione e defibrillazione cardiaca definitiva. Indicazioni, operatori, attrezzature e procedura secondo le raccomandazioni dell'AIAC. *G Ital Aritmol Cardiosstim* 2004; 3:167-180
- ¹¹⁷ Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorno MG, Carrillo RG, Crossley GH et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 2009;6:1085–104.
- ¹¹⁸ Deharo JC, Bongiorno MG, Rozkovec A, Bracke F, Defaye P, Fernandez-Lozano I et al. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. *Europace* 2012;14:124–34.
- ¹¹⁹ Antonio Di Monaco, Gemma Pelargonio, Maria Lucia Narducci, Lamberto Manzoli, Stefania Boccia, Maria Elena Flacco, Lorenzo Capasso, Lucy Barone, Francesco Perna, Gianluigi Bencardino, Teresa Rio, Milena Leo, Luigi Di Biase, Pasquale Santangeli, Andrea Natale, Antonio Giuseppe Rebuzzi, and Filippo Crea. Safety of transvenous lead extraction according to centre volume: a systematic review and meta-analysis. *Europace* (2014) 16, 1496–1507.
- ¹²⁰ Proclemer et al. Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori Bollettino Periodico (2016) Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiosstimolazione. *G Ital Cardiol* 2018;19(2):119-131

**Linee di indirizzo regionali sull'utilizzo di defibrillatori e pacemaker - Appendice 1****Metodologia della ricerca****Quesito 1. Quali sono le indicazioni delle diverse tipologie di pacemaker (monocamerale e bicamerale) in funzione delle condizioni cliniche dei pazienti?**

1a. Ricerca delle linee-guida disponibili in lingua inglese o italiana su National Guideline Clearinghouse, Programma Nazionale Linee Guida, Center for disease and control prevention guidelines, National Institute for Clinical Excellence fino a settembre 2017 con le seguenti key words: *pacemaker OR defibrillator* seguita da una ricerca manuale sui siti delle principali società scientifiche¹.

Linee-guida di interesse: linee-guida sull'impianto di pacemaker che contengono raccomandazioni relative alla modalità di stimolazione distinte in stimolazione mono- e bi-camerale.

2a. Selezione delle linee-guida di interesse:

Sono emerse 3 linee-guida potenzialmente utili:

- 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities
- 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy
- Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca, defibrillatori automatici e loop recorder update 2011

Su parere del GdL, è stata inclusa nel commento la linea-guida più recente.

Quesito 2. Quali sono le indicazioni delle diverse tipologie di ICD impiantabili (monocamerale e bicamerale) in funzione delle condizioni cliniche dei pazienti?

1a. Ricerca delle linee-guida disponibili in lingua inglese o italiana su National Guideline Clearinghouse, Programma Nazionale Linee Guida, Center for disease and control prevention guidelines, National Institute for Clinical Excellence fino a settembre 2017 con le seguenti key words: *pacemaker OR defibrillator*.

Linee-guida di interesse: linee-guida sull'impianto di defibrillatori che contengono raccomandazioni relative alla modalità di stimolazione distinte in stimolazione mono- e bi-camerale.

2a. Selezione delle linee-guida di interesse:

Sono emerse due linee-guida potenzialmente utili:

-2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death, che riporta le raccomandazioni relative all'utilizzo di ICD e rimanda al **HRS/EHRA/APHS/SOLAECE consensus 2015** per le raccomandazioni sul tipo di stimolazione e selezione del dispositivo (mono-bicamerale). Tale documento di consenso ha come principale finalità quella di dare raccomandazioni sulla modalità di programmazione dei device, ma si esprime in parte anche sulla scelta tra defibrillatore mono e bicamerale. Il documento di consenso non dà raccomandazioni sull'uso dell'ICD monocamerale, nonostante citi gli studi che non rilevano un vantaggio dall'uso del bicamerale rispetto al monocamerale.

-2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death, che riportano le raccomandazioni relative all'utilizzo di ICD, ma non danno raccomandazioni né sull'uso dell'ICD monocamerale né sull'uso del bicamerale.

¹ In seguito alla ricerca della letteratura effettuata nel settembre 2017, sono state pubblicate le più recenti LG sulla sincope (Brignole et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. European Heart Journal (2018) 39, 1883-1948). Pertanto il GdL ha tenuto in considerazione anche queste più recenti LG e non ha ritenuto necessario apportare modifiche alle raccomandazioni espresse nel quesito 1.



Su parere del GdL, poiché non è stata reperita alcuna linea-guida utile per rispondere al quesito, è stata effettuata una ricerca della letteratura primaria ad hoc (vedi punto 1b)

1b. Ricerca della letteratura disponibile in lingua inglese su MEDLINE e The Cochrane Library a febbraio 2018 con le seguenti stringhe:

- MEDLINE: (*"single-chamber" OR VVI OR "ventricular pacing"*) AND (*"dual-chamber"*) AND (*ICD OR defibrillator*); Filtri: human, lingua inglese e italiana.

Tipo di studi inclusi: tutti

- THE COCHRANE LIBRARY: (*"single-chamber" OR VVI OR "ventricular pacing"*) AND (*"dual-chamber"*) AND (*ICD OR defibrillator*); Filtri: human, lingua inglese e italiana.

Selezione degli articoli di interesse sulla base del seguente PICO:

P	Popolazione	• Pz adulti candidati a ICD senza indicazione alla stimolazione antibradicardica/senza indicazione al pacing
I	Intervento	• D-ICD
C	Comparator	• S-ICD
O	Outcome	• Mortalità, ospedalizzazione, terapia appropriata, rilevazione inappropriata di SVT, terapia inappropriata, complicanze

2b. Selezione degli articoli di interesse:

MEDLINE

Sono emerse 209 referenze, delle quali 25 studi sono stati considerati per l'analisi, ritenuti pertinenti dalla lettura dell'abstract e corrispondenti a 4 meta-analisi, 10 RCT e 11 studi osservazionali.

Dalla lettura degli articoli sono stati successivamente esclusi 3 RCT e 4 studi osservazionali in quanto includevano sia pazienti portatori/candidati a ICD che a PM, studi che confrontano stimolazione ventricolare vs stimolazione atriale, studi con l'obiettivo di valutare le modalità di programmazione dei device.

Referenze incluse nel commento: 4 meta-analisi, 2 RCT non inclusi nelle meta-analisi in quanto più recenti.

COCHRANE CENTRAL LIBRARY:

Sono emerse 2 meta-analisi non Cochrane già precedentemente intercettate con la precedente ricerca su Medline e incluse nel commento.

Quesito 3. Quali sono le indicazioni alla resincronizzazione cardiaca (CRT)?

1a. Ricerca delle linee-guida disponibili in lingua inglese o italiana su National Guideline Clearinghouse, Programma Nazionale Linee Guida, Center for disease and control prevention guidelines, National Institute for Clinical Excellence fino a settembre 2017 con le seguenti key words: *pacemaker OR defibrillator*

Linee-guida di interesse: linee-guida contenenti raccomandazioni relative ai pazienti candidati ad impianto di CRT-P e CRT-D.

2a. Selezione delle linee-guida di interesse:

Sono emerse 6 linee-guida potenzialmente utili:

- Linee guida AIAC all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca, defibrillatori automatici e loop recorder update 2011
- 2013 ACCF_AHA Guideline for the Management of Heart Failure
- 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy
- 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure



- 2017 AHA_ACC_HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of SCD

La LG americana del 2017 rimanda al consensus del 2015 per le raccomandazioni in merito alla CRT. Di conseguenza, su parere del GdL, è stata utilizzata ed inclusa nel commento la linea-guida ESC del 2016, in quanto la più recente.

Dopo aver analizzato gli studi citati dalla LG 2016 a supporto delle raccomandazioni 4.7 e 4.8, il GdL concorda di recepire tali raccomandazioni dalle LG ESC 2013 sul pacing. Il GdL ritiene, infatti, non sufficienti le referenze utilizzate dalla LG 2016 poichè non aggiungono evidenze forti e con ampia popolazione che dimostrino il contrario di quanto riportato nel 2013.

Le linee-guida di riferimento selezionate per estrapolare le raccomandazioni sullo scompenso cardiaco (ESC 2016) non danno inoltre raccomandazioni sulla scelta tra CRT-D e CRT-P. L'unica LG tra quelle reperite che dà alcune raccomandazioni a tal proposito è la LG ESC 2013 sul pacing. Pertanto, dopo aver effettuato una ricerca della letteratura ad hoc, le raccomandazioni 4.9 e 4.10 sono state recepite da tale LG.

Quesito 4. Quali sono le indicazioni a ICD sottocutaneo?

1a. Ricerca delle linee-guida disponibili in lingua inglese o italiana su National Guideline Clearinghouse, Programma Nazionale Linee Guida, Center for disease and control prevention guidelines, National Institute for Clinical Excellence fino a settembre 2017 con le seguenti key words: *defibrillator*, seguita da una ricerca manuale.

Linee-guida di interesse: linee-guida contenenti raccomandazioni relative ai defibrillatori sottocutanei (S-ICD)

2a. Selezione delle linee-guida di interesse:

Sono emerse 2 linee-guida potenzialmente utili:

- "2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death"
- "2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death"

Su parere del GdL, è stata inclusa nel commento la linea-guida più recente, ovvero le LG americana 2017 AHA/ACC/HRS sulla morte improvvisa, con alcune modifiche alle raccomandazioni apportate su parere del GdL stesso.

Quesito 7. Quali sono i requisiti dei centri autorizzati all'impianto di CRT e dei centri abilitati all'estrazione degli elettrocateri?

7.1 Ricerca della letteratura su MEDLINE con la seguente stringa di ricerca: (*cardiac resynchronization*) AND (*competency OR competencies OR training*; Filtri: human, lingua inglese e italiana, arco temporale: ultimi 10 anni (120 risultati), seguita da una ricerca manuale.

7.2 Ricerca della letteratura su MEDLINE con la seguente stringa di ricerca: (*transvenous lead extraction*) AND (*facilities OR training OR management*) applicando i filtri "human" e come arco temporale gli ultimi 10 anni, seguita da una ricerca manuale.

Sono state reperite 50 pubblicazioni che sono essenzialmente studi di confronto tra le diverse tecniche disponibili per l'estrazione del catetere (manuale, con strumenti specifici...), pubblicazioni che riportano l'esperienza di singoli centri nelle procedure di estrazione (con relativo tasso di successo, sicurezza, fattibilità) e/o pubblicazioni sull'incidenza di complicanze ed esiti a seguito dell'estrazione dei cateteri in diverse categorie di pazienti.

Tra i documenti reperiti, 3 sono risultati pertinenti al quesito di ricerca ovvero riportano le caratteristiche che dovrebbe avere un centro per eseguire l'estrazione degli elettrocateri (linee guida AIAC, consensus document HRS, position paper EHRA); tali documenti sono stati pertanto inclusi nel commento.

**Linee di indirizzo regionali sull'utilizzo di defibrillatori e pacemaker - Appendice 2****Metodologia di calcolo degli scenari di spesa****Quesito 9. Quali indicatori per il monitoraggio dell'applicazione delle linee di indirizzo e della spesa dei dispositivi?****PM**

La gara regionale è stata formulata con un accordo quadro pertanto per ogni lotto vi è un fornitore che risulta primo in graduatoria e che pertanto sarà aggiudicatario di almeno il 60% della fornitura del singolo lotto fino ad un massimo del 100% dei quantitativi indicati, mentre gli ulteriori fornitori potranno fornire dallo 0% al 40% dei quantitativi indicati (Aggiudicazione gara regionale Veneto, Determina n.14 del 5.3.2018). L'acquisto dei prodotti da parte delle singole AASS da un fornitore diverso dal primo in graduatoria potrà avvenire sulla base del criterio della scelta clinica, in relazione alle proprie specifiche esigenze.

Nelle tabelle che seguono vengono riportati i fabbisogni triennali indicati dalle AASS del Veneto², l'importo complessivo triennale del fornitore che si è classificato primo in graduatoria e l'importo complessivo triennale più elevato tra i fornitori classificati in graduatoria. Le fasce di prezzo dei PM possono essere valorizzate analizzando quindi tali offerte e rappresentano dei valori indicativi che includono sia il costo del generatore che degli eventuali relativi elettrocateri. I valori unitari sono definiti sulla base dei fabbisogni triennali dei soli generatori, assumendo come nullo l'impatto economico degli elettrocateri.

Tabella 1 PM monocamerale

Lotto	Fabbisogno triennale (numero di pezzi)	Importo complessivo triennale del primo aggiudicatario per lotto (IVA esclusa)	Importo massimo per lotto* (IVA esclusa)	Valore unitario per lotto (IVA esclusa) del primo aggiudicatario ³	Valore massimo unitario per lotto (IVA esclusa) ⁴
1	2058 generatori	€ 2.119.740	€ 3.457.440	€ 1.030	€ 1.680
	1794 elettrocateri				
2	2049 generatori	€ 1.844.100	€ 2.827.620	€ 900	€ 1.380
	1614 elettrocateri				
3	915 generatori	€ 786.900	€ 823.500	€ 860	€ 900
	582 elettrocateri				
TOTALE	5.022 generatori	€ 4.750.740	€ 7.108.560		

*Importo complessivo triennale dell'offerta più elevata in graduatoria per lotto (IVA esclusa)

Per i PM monocamerale in tabella 1 è possibile ricavare quindi tre fasce di prezzo: la fascia bassa è compresa tra circa 800 e 900 Euro, la fascia media tra circa 900 e 1.400 Euro, quella alta tra circa 1.000 e 1.700 Euro.

² Fabbisogno della gara regionale Veneto Bando GU/S S65 01/04/2017 123041-2017-IT <https://bandi.regione.veneto.it/Public/Detail?idAtto=1342&fromPage=Ricerca&high=defibrilla>

³ Calcolato tenuto conto del fabbisogno di generatori e dell'offerta del fornitore classificatosi primo in graduatoria

⁴ Calcolato tenuto conto del fabbisogno di generatori e dell'offerta più elevata tra i fornitori classificati in graduatoria su singolo lotto



Tabella 2 PM bicamerali e VDD

Lotto	Fabbisogno triennale (numero di pezzi)	Importo complessivo triennale del primo aggiudicatario per lotto (IVA esclusa)	Importo massimo per lotto* (IVA esclusa)	Valore unitario per lotto (IVA esclusa) del primo aggiudicatario ³	Valore massimo unitario per lotto (IVA esclusa) ⁴
4	3174 generatori	€ 8.569.800	€ 10.315.500	€ 2.700	€ 3.250
	4704 elettrocateri				
5	4428 generatori	€ 7.970.400	€ 10.892.880	€ 1.800	€ 2.460
	6858 elettrocateri				
6	1959 generatori	€ 2.742.600	€ 3.898.410	€ 1.400	€ 1.990
	2445 elettrocateri				
7 ⁵	1284 generatori	€ 1.765.500	€ 2.272.680	€ 1.375	€ 1.770
	1092 elettrocateri				
TOTALE	10.845 generatori	€ 21.048.300	€ 27.379.470		

*Importo complessivo triennale dell'offerta più elevata in graduatoria per lotto (IVA esclusa)

Per i PM bicamerali in tabella 2 sono individuabili tre fasce di prezzo: la bassa fascia e i VDD sono compresi tra circa 1.400 e 2.000 Euro, la media tra circa 1.800 e 2.500 Euro, la fascia alta tra circa 2.700 e 3.300 Euro.

Tabella 3 CRT-P

Lotto	Fabbisogno triennale (numero di pezzi)	Importo complessivo triennale del primo aggiudicatario per lotto (IVA esclusa)	Importo massimo per lotto* (IVA esclusa)	Valore unitario per lotto (IVA esclusa) del primo aggiudicatario ³	Valore massimo unitario per lotto (IVA esclusa) ⁴
8	792 generatori	€ 2.700.720	€ 2.819.520	€ 3.410	€ 3.560
	1551 elettrocateri				
9	306 generatori	€ 887.400	€ 914.940	€ 2.900	€ 2.990
	519 elettrocateri				
TOTALE	1.098 generatori	€ 3.588.120	€ 3.734.460		

*Importo complessivo triennale dell'offerta più elevata in graduatoria per lotto (IVA esclusa)

Per i CRT-P in tabella 3 sono individuabili due fasce di prezzo: la bassa è compresa tra circa 2.900 e 3.000 Euro, l'alta tra circa 3.400 e 3.600 Euro.

⁵ Lotto riferito a PM VDD



Considerando le offerte complessive soprariportate è possibile ipotizzare due scenari di spesa:

Tabella 4: scenari di spesa

Tipologia	Consumi storici ⁶	Spesa storica ⁶	N. generatori in gara/anno ⁷	Differenza tra consumo storico annuale e n. generatori in gara/anno ⁸	Scenario più favorevole ⁹	Variazione con spesa più favorevole	Scenario meno favorevole ¹⁰	Variazione con spesa meno favorevole
PM monocamerale	1.527	€ 1.629.860	1.674	+ 147	€ 1.583.580	-€ 46.280	€ 1.897.956	+ € 268.096
PM bicamerale e VDD	3.425	€ 7.915.265	3.615	+ 190	€ 7.016.100	- € 899.165	€ 7.860.256	- € 55.009
CRT-P	275	€ 1.005.620	366	+ 91	€ 1.196.040	+ € 190.420	€ 1.215.552	+€ 209.932
TOTALE	5.227	€ 10.550.745	5.655	+ 428	€ 9.795.720	- € 755.025	€ 10.973.764	+ € 423.019
TOTALE (%)				+8.2%		-7.2%		+ 4%

Dal momento che il fabbisogno posto a gara è maggiore di quanto emerge dai consumi storici, è ipotizzabile che vi sia un lieve incremento del consumo di generatori rispetto allo storico, con conseguente variazione della spesa in funzione del possibile fornitore.

A fronte di un possibile aumento dei consumi annuale pari all'8.2%, nello scenario più favorevole la spesa annuale è stimabile in 9.795.720 Euro oltre IVA, pari ad una diminuzione del 7.2% della spesa storica complessiva; in quello meno favorevole la spesa annuale è stimabile in 10.973.764 Euro oltre IVA pari ad un aumento del 4% della spesa storica complessiva.

Da tali scenari è ipotizzabile concludere che, a fronte di un possibile aumento dei consumi pari all'8.2%, la spesa complessiva potrà al più aumentare del 4%.

⁶ Dato ricavato da flusso consumi 2017 per CND J010101.PACE MAKER MONOCAMERALI, J010102.PACE MAKER MONOCATERE, J010103.PACE MAKER BICAMERALI, J010104.PACE MAKER TRICAMERALI. Sono esclusi i PM leadless.

⁷ Il fabbisogno di generatori in gara è su base triennale: viene qui riportato il possibile consumo annuale.

⁸ Si tratta di una stima del possibile aumento/diminuzione dei consumi basata sulla variazione tra consumi di generatori nel 2017 e fabbisogno posto in gara su base annuale. Tali quantitativi possono essere diversamente distribuiti nei tre anni di fornitura, nonché è possibile una variazione complessiva del +/-20%. Si ricorda che l'acquisto dei prodotti da parte delle singole AASS da un fornitore diverso dal primo in graduatoria potrà avvenire sulla base del criterio della scelta clinica, in relazione alle proprie specifiche esigenze.

⁹ Tale valore è dato ipotizzando che il 100% della fornitura venga acquisita dal primo aggiudicatario ed è dato dalla media ponderata dei valori unitari del primo aggiudicatario indicati nella penultima colonna delle tabelle 1, 2 e 3 utilizzando come pesi l'incidenza percentuale di ciascun lotto sul totale del fabbisogno triennale. Tale importo è una stima e può essere diversamente distribuito nei tre anni di fornitura o può complessivamente variare, come riportato nella nota sopra.

¹⁰ Tale valore è dato dalla somma tra due componenti: la media ponderata dei valori unitari del primo aggiudicatario per il 60% dei fabbisogni e la media ponderata del valore massimo unitario per il restante 40% dei fabbisogni (utilizzando come pesi l'incidenza percentuale di ciascun lotto sul totale del fabbisogno triennale). Tale importo è una stima e può essere diversamente distribuito nei tre anni di fornitura o può complessivamente variare, come riportato nella nota sopra.

**ICD**

La gara regionale è stata formulata con un accordo quadro con lo stessa struttura già descritta per i PM (Aggiudicazione gara regionale Veneto, Determina n.261 del 22.6.2018).

Nelle tabelle che seguono viene riportata l'analisi per gli ICD come già esplicitato per i PM.

Tabella 5 ICD monocamerale

Lotto	Fabbisogno triennale (numero di pezzi)	Importo complessivo triennale del primo aggiudicatario per lotto (IVA esclusa)	Importo complessivo triennale dell'offerta più elevata in graduatoria per lotto (IVA esclusa)	Valore unitario per lotto (IVA esclusa) del primo aggiudicatario ¹¹	Valore massimo unitario per lotto (IVA esclusa) ¹²
3	792 generatori	€ 7.128.000	€ 8.118.000	€ 9.000	€ 10.250
	600 elettrocateri				
2	429 generatori	€ 3.024.450	€ 3.852.420	€ 7.050	€ 8.980
	402 elettrocateri				
1	396 generatori	€ 2.574.000	€ 2.954.160	€ 6.500	€ 7.460
	342 elettrocateri				
TOTALE	1.617	€ 12.726.450	€ 14.924.580		

Per gli ICD monocamerale in tabella 5 è possibile ricavare tre fasce di prezzo: la fascia bassa è compresa tra circa 6.000 e 7.500 Euro oltre IVA, la fascia media fascia tra circa 7.000 e 9.000 Euro oltre IVA, l'alta fascia alta tra circa 9.000 e 10.250 Euro oltre IVA.

Tabella 6 ICD bicamerale

Lotto	Fabbisogno triennale (numero di pezzi)	Importo complessivo triennale del primo aggiudicatario per lotto (IVA esclusa)	Importo complessivo triennale dell'offerta più elevata in graduatoria per lotto (IVA esclusa)	Valore unitario per lotto (IVA esclusa) del primo aggiudicatario ¹¹	Valore massimo unitario per lotto (IVA esclusa) ¹²
6	558 generatori	€ 5.373.540	€ 6.227.500	€ 9.630	€ 11.160
	825 elettrocateri				
5	294 generatori	€ 2.587.200	€ 3.075.240	€ 8.800	€ 10.460
	426 elettrocateri				
4	300 generatori	€ 2.100.000	€ 2.538.000	€ 7.000	€ 8.460
	345 elettrocateri				
TOTALE	1.152	€ 10.060.740	€ 11.840.740		

Per gli ICD bicamerale in tabella 6 è possibile ricavare tre fasce di prezzo: la bassa è compresa tra circa 7.000 e 8.500 Euro, la media tra circa 8.800 e 10.500 Euro, la fascia alta tra circa 9.700 e 11.250 Euro.

¹¹ Calcolato tenuto conto del fabbisogno di generatori e dell'offerta del fornitore classificatosi primo in graduatoria

¹² Calcolato tenuto conto del fabbisogno di generatori e dell'offerta più elevata tra i fornitori classificati in graduatoria su singolo lotto



Tabella 7 CRT-D

Lotto	Fabbisogno triennale (numero di pezzi)	Importo complessivo triennale del primo aggiudicatario per lotto (IVA esclusa)	Importo complessivo triennale dell'offerta più elevata in graduatoria per lotto (IVA esclusa)	Valore unitario per lotto (IVA esclusa) del primo aggiudicatario ¹¹	Valore massimo unitario per lotto (IVA esclusa) ¹²
9	1158 generatori	€ 17.149.980	€ 16.791.000	€ 14.810	€ 14.500
	2562 elettrocateri				
8	615 generatori	€ 7.257.000	€ 7.958.160	€ 11.800	€ 12.940
	1365 elettrocateri				
7	309 generatori	€ 2.781.000	€ 3.505.296	€ 9.000	€ 11.344
	702 elettrocateri				
TOTALE	2.082	€ 27.187.980	€ 28.254.456		

Per gli CRT-D in tabella 7 è possibile ricavare tre fasce di prezzo: la bassa è compresa tra circa 9.000 e 11.500 Euro, la media tra circa 12.000 e 13.000 Euro, l'alta tra circa 13.000 e 14.500 Euro.

Tabella 8 ICD sottocutanei

Lotto	Fabbisogno triennale (numero di pezzi)	Importo complessivo triennale dell'unico fornitore (IVA esclusa)	Valore unitario per lotto (IVA esclusa)
10	363 generatori	€ 5.608.350	€ 15.450
	303 elettrocateri		

Per gli ICD sottocutanei è presente un unico fornitore come da tabella 8, è possibile ricavare quindi un unico valore di riferimento di circa 15.500 Euro oltre IVA.



Considerando le offerte complessive soprariportate è possibile ipotizzare due scenari di spesa:

Tabella 9: scenari di spesa

Tipologia	Consumi storici ¹³	Spesa storica ¹²	N. generatori in gara/anno ¹⁴	Differenza tra consumo storico annuale e n. generatori in gara/anno ¹⁵	Scenario più favorevole ¹⁶	Variazione con spesa più favorevole	Scenario meno favorevole ¹⁷	Variazione con spesa meno favorevole
ICD monocamerale	421	€ 4.118.060	539	+118	€ 4.242.150	€ 124.090	€ 4.535.234	€ 417.174
ICD bicamerale	226	€ 2.814.291	384	+158	€ 3.353.580	€ 539.289	€ 3.590.913	€ 776.622
CRT-D	679	€ 9.001.263	694	+15	€ 9.062.660	€ 61.397	€ 9.204.857	€ 203.594
ICD sottocutanei	65	€ 1.085.687	121	+56	€ 1.869.450	€ 783.763	€ 1.869.450	€ 1.869.394
TOTALE	1391	€ 17.019.301	1738	+347	€ 18.527.840	€ 1.508.538	€ 19.200.454	€ 3.266.784
TOTALE (%)				+ 25%		8.9%		19.2%

Dal momento che il fabbisogno posto a gara è maggiore di quanto emerge dai consumi storici, è ipotizzabile che vi sia un lieve incremento del consumo di generatori rispetto allo storico, con conseguente variazione della spesa in funzione del possibile fornitore.

A fronte di un possibile aumento dei consumi annuale pari al 25%, nello scenario più favorevole la spesa annuale è stimabile in 18.527.840 Euro oltre IVA, pari ad un aumento dell'8.9% della spesa storica complessiva; in quello meno favorevole la spesa annuale è stimabile in 19.200.454 Euro oltre IVA pari ad un aumento del 19.2% della spesa storica complessiva.

Da tali scenari è ipotizzabile concludere che, a fronte di un possibile aumento dei consumi pari al 25%, la spesa complessiva potrà al più aumentare del 19.2%.

¹³ Dato ricavato da flusso consumi 2017 per CND J010501.DEFIBRILLATORI MONOCAMERALI, J010502.DEFIBRILLATORI BICAMERALI, J010503. DEFIBRILLATORI TRICAMERALI, J010599. DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI - ALTRI

¹⁴ Il fabbisogno di generatori in gara è su base triennale: viene qui riportato il possibile consumo annuale.

¹⁵ Si tratta di una stima del possibile aumento/diminuzione dei consumi basata sulla variazione tra consumi di generatori nel 2017 e fabbisogno posto in gara su base annuale. Tali quantitativi possono essere diversamente distribuiti nei tre anni di fornitura, nonché è possibile una variazione complessiva del +/-20%. Si ricorda che l'acquisto dei prodotti da parte delle singole AASS da un fornitore diverso dal primo in graduatoria potrà avvenire sulla base del criterio della scelta clinica, in relazione alle proprie specifiche esigenze.

¹⁶ Tale valore è dato ipotizzando che il 100% della fornitura venga acquisita dal primo aggiudicatario ed è dato dalla media ponderata dei valori unitari del primo aggiudicatario indicati nella penultima colonna delle tabelle 1, 2 e 3 utilizzando come pesi l'incidenza percentuale di ciascun lotto sul totale del fabbisogno triennale. Tale importo è una stima e può essere diversamente distribuito nei tre anni di fornitura o può complessivamente variare, come riportato nella nota sopra.

¹⁷ Tale valore è dato dalla somma tra due componenti: la media ponderata dei valori unitari del primo aggiudicatario per il 60% dei fabbisogni e la media ponderata del valore massimo unitario per il restante 40% dei fabbisogni (utilizzando come pesi l'incidenza percentuale di ciascun lotto sul totale del fabbisogno triennale). Tale importo è una stima e può essere diversamente distribuito nei tre anni di fornitura o può complessivamente variare, come riportato nella nota sopra.

