

IL PACE-MAKER SENZA FILI: UNA SOLUZIONE INTERESSANTE CHE SI RIPROPONE

R. Cappato

**Centro di Ricerca delle Aritmie Cardiache,
Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano.**

Abstract

Ogni anno milioni di pazienti vengono trattati con pace-maker per la prevenzione o risoluzione di bradiaritmie sintomatiche. Dopo almeno dieci lustri di impiego onorato, i sistemi transvenosi sembrano destinati a lasciare il passo a nuovi pace-maker pensati per ridurre l'invasività del sistema.

Recentemente sono stati proposti sistemi cilindrici miniaturizzati interamente intracardiaci di stimolazione e sistemi che sfruttano la trasmissione di energia "wireless" (tipo ultrasuoni) da un generatore sottocutaneo ad un trasduttore di segnale intracavitario. Mentre il primo tipo di apparecchi ha ormai superato le prime fasi di sperimentazione clinica ed ottenuto l'approvazione per l'impiego corrente, il secondo tipo sta ancora affrontando la parte sperimentale. Tra i sistemi interamente intracardiaci vengono trattati un sistema a fissazione attiva ed un sistema a fissazione passiva, entrambi dopo rilascio mediante un apposito catetere. Nell'insieme, venivano impiantati circa 1.250 pazienti di età media 75 anni con indicazione prevalente di fibrillazione atriale associata a blocco atrio-ventricolare (60% circa) e disfunzione sinusale (25% circa). Il successo di impianto era superiore al 95%, con incidenze di sicurezza ed efficacia ben al di sopra del 90%.

Per il sistema wireless siamo in attesa di dati che valutino l'efficacia di questa tecnologia, posizionata in ventricolo sinistro, in associazione con pacing ventricolare destro al fine di operare un'innovativa stimolazione biventricolare.

Ogni anno milioni di pazienti ricevono un pace-maker transvenoso convenzionale per il trattamento di bradiaritmie o blocchi AV sintomatici, e fra essi una quota non trascurabile è trattata con sistemi a fissazione attiva al pa-

renchima miocardico. Il concetto di un pacing senza fili (leadless pacing) è attraente in ambito di elettrofisiologia interventistica. La forma tradizionale di pacing transvenoso intracardiaco è gravata da rischi acuti, subacuti e cronici in una percentuale non trascurabile di estrazione dei cateteri e rimozione del generatore¹⁻⁴.

La necessità di miglioramento in questo campo ha portato all'introduzione della tecnologia leadless pacing⁵⁻⁷. Grazie ad un ingegno tecnologico di alto grado è stato possibile ovviare, attraverso diverse modalità operative, alla necessità di un elettrocatetere da porre all'interno del cuore per il sensing del segnale elettrico spontaneo e per il pacing cardiaco. Tra le diverse modalità, una consiste in un sistema a trasmissione "wireless" di energia ad ultrasuoni da un generatore sottocutaneo ad un ricevitore che trasduce il segnale in impulso elettrico, consentendo la stimolazione del cuore dalla regione intraventricolare sinistra. Al momento tale tecnologia (EBR, Sync) è in fase di sperimentazione clinica ed impiega un sistema ibrido in cui, a fianco della tecnologia ad ultrasuoni, viene impiegata una tecnologia transvenosa tradizionale per il pacing biventricolare nello scompenso cardiaco⁵. Un'altra di queste nuove tecnologie consiste in due modelli rivoluzionari di pace-maker cilindrico miniaturizzato, dotati al loro interno di tutta la tecnologia necessaria per le funzioni preposte. Il primo apparecchio è fornito di una modalità di fissazione attiva alla parete apicale ventricolare destra dopo rilascio mediante un apposito catetere di rilascio. Il secondo apparecchio ha invece una modalità di fissazione passiva con sistema di ancoraggio "a barbe".

Gli studi LEADLESS II e MICRA hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di questi modelli rivoluzionari di pace-maker cilindrico miniaturizzato, dotati al loro interno di tutta la tecnologia necessaria per le funzioni preposte. Il primo apparecchio è dotato di una modalità di fissazione attiva alla parete apicale ventricolare destra dopo rilascio mediante un apposito catetere di rilascio. Gli endpoint primari erano un'accettabile soglia di pacing (≤ 2.0 V a 0.4 msec) e di sensing (R wave ≥ 5.0 mV, o un valore simile o maggiore del valore di soglia all'impianto) durante 6 mesi di monitoraggio. Il secondo apparecchio è dotato invece di una modalità di fissazione passiva con sistema di ancoraggio "a barbe". Gli endpoint primari erano in questo caso la percentuale di pazienti con soglia di cattura bassa e stabile a 6 mesi di follow-up (≤ 2.0 V ad ampiezza di 0.24 msec, con un incremento ≤ 1.5 V dall'impianto).

I due studi in oggetto riportano i primi dati a medio termine dell'efficacia e della sicurezza di due sistemi innovativi di pace-maker rilasciabile in cavità ventricolare destra e capaci di sensing e pacing monocamerale (Nanustim LEADLESS II Pace-maker, St. Jude Medical⁶ e MICRA Transcatheter Pace-maker system Medtronic⁷). La tecnologia presente in questi apparecchi è davvero rimarchevole in quanto contiene nei minicilindri rilasciabili e fissabili all'interno del cuore, tutto l'hardware è normalmente incorporato nella cassa dei generatori degli apparecchi tradizionali classicamente posizionati in sede sottocutanea. Questa evoluzione rappresenta il principio fondamentale sul quale si basa la possibilità di impiego dei nuovi apparecchi con finalità ed ambizioni cliniche sovrapponibili a quelle ottenibili in precedenza.

La tecnologia di rilascio ed ancoraggio alla parete muscolare del ventricolo destro da parte del pace-maker "senza fili" (LEADLESS II) è particolarmente attraente in quanto ovvia, per sua natura, a molte delle complicanze co-

munemente osservate con la tecnologia tradizionale¹⁻³. In acuto, tali complicanze possono colpire fino ad 1 paziente su 8. Fra esse sono comprese gli ematomi e le infezioni della tasca sottocutanea; problemi associati all'avanzamento dell'elettrocateretere stimolatore tradizionale come in pneumotorace o l'emitorace; i problemi di posizionamento ed integrità dell'elettrocateretere con conseguenti dislocazioni o malfunzionamenti; le infezioni, di cui alcune particolarmente subdole e minacciose quali la setticemia o l'endocardite; ostruzioni vascolari con conseguente impedimento ad accessi successivi, come in caso di rimozione e re-impianto di pace-maker o up-grading a defibrillatore o re-sincronizzatore.

Negli studi analizzati la selezione dei pazienti e della modalità di pacing a camera singola ventricolare rispondeva a criteri comunemente impiegati anche per i pace-maker tradizionali ed era abbastanza omogenea per le due tecnologie di pace-maker intracavitario indagate (tab. I). Lievemente diversi erano i criteri individuati per definire il successo della tecnologia, con parametri diversificati sui valori di soglia di cattura ed ampiezza per lo studio LEADLESS II e di stabilità di soglia per lo studio MICRA.

Le percentuali di impianto riuscito erano alte per entrambi i modelli

Tabella I - Tabella di confronto dei dati demografici, delle indicazioni, dei criteri di efficacia, e degli outcome clinici negli studi LEADLESS II e MICRA.

	LEADLESS II (n=526)	MICRA (n=725)
<i>Demografia</i>		
- Et�	75.8±12.1	75.9±10.9
- Maschi	58.8%	61.8%
- LVEF	57.6±8.1	58.8±8.8
- Patologia		
- Ipertensione	79.8%	78.6%
- Diabete	27.2%	28.6%
- Cardiopatia ischemica	>16%	28%
- Fibrillazione atriale	75.9%	72.6%
- Scompenso	15.6%	17.0%
- Disfunzione renale	-	20.0%
<i>Indicazioni</i>		
- FA con blocco AV o bradicardia	55.9%	64.0%
- Disfunzione sinusale	35.4%	17.5%
- RS con blocco AV	8.7%	14.8%
- Altre	-	3.7%
<i>Criteri di efficacia</i>		
- Soglia di cattura	≤2.0 V a 0.4 msec	≤2.0 V a 0.24 msec con incrementi di ≤1.5 V in 6 mesi
- Ampiezza di sensing	Onda R ≥ 5.0 mV	-
<i>Outcome clinici</i>		
- Successo di impianto	95.8%	99.2%
- Incidenza di sicurezza	93.3% [89.9-95.9]	96.0% [93.6-97.3]
- Incidenza di efficacia	90.0% [86.0-93.2]	98.3% [96.1-99.5]

Legenda: AV, Atrio-Ventricolare; FA, Fibrillazione Atriale; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction; RS, Ritmo Sinusale.

(95.8% nello studio LEADLESS II e 99.2% nello studio MICRA). Analogamente, risultavano elevati i livelli di sicurezza (93.3% nello studio LEADLESS II, e 96.0% nello studio MICRA) e quelli di efficacia (90.0% nello studio LEADLESS II, e 98.3% nello studio MICRA). In entrambi gli studi le percentuali di sicurezza ed efficacia riportate superavano i limiti predefiniti come irrinunciabili per consentire l'approvazione dei due nuovi sistemi all'impiego nella pratica clinica. Tali riscontri rappresentano un dato confortante circa la diffusione su vasta scala di queste tecnologie nel futuro prossimo, soprattutto se si considera che essi sono stati ottenuti alla prima esperienza clinica in assoluto.

Le complicanze maggiori riportate erano del 6.5% nello studio LEADLESS⁴ e del 4% circa nello studio MICRA. Un decesso in relazione ad acidosi metabolica (non meglio specificata) veniva segnalato nello studio MICRA mentre vi era un'incidenza di perforazione cardiaca precoce dell'1.3% nello studio LEADLESS II. Questi dati suggeriscono che i sistemi "leadless" introdotti in questi studi non sono scevri da rischi anche gravi e che la possibilità del loro manifestarsi deve essere pesata in rapporto al beneficio aggiuntivo che essi possono apportare al singolo paziente rispetto ai metodi tradizionali nella scelta individuale.

In sintesi, i risultati degli studi LEADLESS II e MICRA suggeriscono che già su base preliminare l'introduzione di questi due nuovi sistemi, si associa ad elevati standards di sicurezza ed efficacia, comparabili a quelli dei sistemi tradizionali nei primi mesi di follow-up. Anche se confortanti, questi risultati devono essere supportati da studi su più vasta scala e durante follow-up più prolungati. Vi sono infatti aspetti rilevanti deducibili dagli studi presentati che appaiono meritevoli di un più approfondito commento. Intuitivamente, la tecnica di ancoraggio a barba del sistema MICRA, ad esempio, appare meno invasiva di quella ad "avvitamento" attivo del sistema Nanumed. L'ancoraggio con sistema a vite, sottoposto allo stress contrattile continuo della parete ventricolare destra, soprattutto se in parete libera, offre il fianco al rischio non soltanto di perforazione precoce (1.3% nello studio EFFORTLESS!), ma anche di perforazione tardiva, molto più difficile da monitorare ed ancor più da gestire clinicamente per le gravi e rapide conseguenze emodinamiche che può comportare qualora si sviluppi in ambiente extra-ospedaliero. Per entrambi i sistemi poi, l'ancoraggio del cilindro ad una parete ventricolare costantemente sottoposta a cicli di energica contrazione e di rilasciamento, comporta la possibilità di embolizzazione anterograda polmonare e retrograda cavale. Sebbene infrequenti, queste complicanze appaiono specifiche per i sistemi a rilascio introdotti con questi nuovi pace-makers. La loro incidenza non ci è ancora nota così come incognite appaiono le conseguenze cliniche associate (sono segnalati almeno 3 casi di decesso nel trial europeo del sistema Nanumed, di cui mancano dati dettagliati). Tali osservazioni necessitano di ulteriori e più approfonditi riscontri, soprattutto alla luce del livello di abilità e competenza richieste per il rilascio dei nuovi pace-makers ed il suo ancoraggio alla sede definitiva di pacing efficace. Fino al conseguimento di queste informazioni appare prudente consigliare l'uso dei nuovi sistemi a categorie di pazienti altamente selezionate e operare l'applicazione solo a condizione che i dati dei pazienti inclusi siano scrupolosamente raccolti e sottoposti ad indagini attente volte a fornire risposte definitive ai quesiti fondamentali ancora irrisolti in questo campo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jorgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J* 2014; 35:1186-94
- 2) Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm* 2012; 9:728-35
- 3) Johansen JB, Jorgensen OD, Moller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46.299 consecutive patients. *Eur Heart J* 2011; 32:991-8
- 4) Tobin K, Stewart J, Westveer D, Frumin H. Acute complications of permanent pacemaker implantation: their financial implication and relation to volume and operator experience. *Am J Cardiol* 2000; 85:774-6
- 5) Lee KL, et al. First human demonstration of cardiac stimulation with transcutaneous ultrasound energy delivery. Implications for wireless pacing with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:877-83
- 6) Reddy VK, Exner DV, Cantillon DJ et al. for the LEADLESS II Study Investigators*. Percutaneous implantation of an entirely leadless pacemaker. *N Engl J Med* 2015 Sept. 17; 373(12):1125-35
- 7) Reynolds D, Gabor Z, Duray, Razali O et al. for the Micra Transcatheter Pacing Study Group*. A leadless intracardiac transcatheter pacing system. *N Engl J Med* 2016; 374:533-541