



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**Efficacia e sicurezza della stimolazione di branca sinistra
per il trattamento di pazienti con blocco atrioventricolare
completo post-TAVI.**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Giuseppe PATTI

Candidato:

Alessandro BOVERI

Matricola 20028125

Anno Accademico 2023/2024

A chi c'è sempre stato.

A chi se n'è andato.

A chi ha creduto in me fin dall'inizio.

E fino alla fine.

A te che, più di chiunque altro, avresti voluto esserci.

A mio nonno Sandro.

SOMMARIO

ABSTRACT

1. INTRODUZIONE	1
1.1 Stenosi aortica	1
1.1.1 Anatomia della valvola aortica	1
1.1.2 Definizione, epidemiologia e eziologia	2
1.2 TAVI	5
1.2.1 Definizione e differenze rispetto alla valvuloplastica	5
1.2.2 Criteri di selezione dei pazienti	6
1.2.3 L'intervento	7
1.2.4 Complicanze	7
1.3 Blocco atrioventricolare	9
1.3.1 Definizione e classificazione	9
1.3.2 Il blocco atrioventricolare post-TAVI	10
1.4 Pacemaker artificiale	11
1.4.1 Funzione e tipologie	11
1.4.2 Pacing-induced cardiomyopathy (PICM)	12
1.4.3 Left bundle branch area pacing (LBBAP)	13
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	16

3. MATERIALI E METODI	17
3.1 Popolazione e disegno dello studio	17
3.2 Valutazione e raccolta dei dati basali	18
3.3 Procedura di impianto con tecnica LBBAP	22
3.4 Follow-up	23
3.5 Endpoint	24
3.5.1 Endpoint primari	24
3.5.2 Endpoint secondari	24
3.6 Analisi statistica	25
4. RISULTATI	26
4.1 Popolazione e caratteristiche basali	26
4.2 Dati procedurali LBBAP	30
4.3 Endpoint	31
5. DISCUSSIONE	36
6. CONCLUSIONI	40
BIBLIOGRAFIA	

ABSTRACT

Introduzione: Una delle principali complicanze dell'impianto transcateretere della valvola aortica (TAVI) è il blocco atrioventricolare (BAV). Le attuali linee guida europee raccomandano l'osservazione per 1-2 giorni prima di impiantare un pacemaker permanente, ma non vengono fornite raccomandazioni specifiche sulle modalità o sui dispositivi di stimolazione preferiti. In questi pazienti solitamente viene eseguita la stimolazione ventricolare convenzionale dell'apice destro (RVP), ma questa potrebbe indurre cardiomiopatia nel follow-up a lungo termine. La stimolazione dell'area di branca sinistra (LBBAP) si sta affermando come metodo alternativo per la stimolazione, essendoci una crescente evidenza che quest'ultima determini una propagazione più fisiologica dell'impulso elettrico e una minore dissincronia ventricolare. Tuttavia, l'esperienza di LBBAP dopo TAVI è limitata.

Obiettivo: L'obiettivo dello studio è quello di valutare la fattibilità e la sicurezza della LBBAP nei pazienti con BAV completo post-TAVI.

Materiali e metodi: In questo studio osservazionale monocentrico sono stati arruolati 17 pazienti che, ricoverati presso l'AOU Maggiore Della Carità di Novara tra il 5 febbraio 2022 e il 1° marzo 2024, hanno sviluppato BAV completo post-TAVI, nei quali è stato tentato l'impianto di un pacemaker definitivo con LBBAP. Sono stati raccolti dati sulla procedura e sul follow-up a breve termine (almeno tre mesi).

Risultati: Il successo procedurale acuto è stato raggiunto nel 100% dei pazienti, in base ai criteri di consensus EHRA (European Heart Rhythm Association) sulla stimolazione del sistema di conduzione. Le prestazioni di stimolazione elettrica sono risultate clinicamente ottimali (LVAT medio 70.6 ± 17.1 msec e Rr^1 medio 48.7 ± 11.4 msec), con una riduzione al follow-up (6 \pm 3.7 mesi) sia della soglia di cattura (0.9 ± 0.4 vs 0.5 ± 0.1 V x 0.5 msec, $p=0.001$), sia dell'impedenza (681.8 ± 245.9 vs 415.9 ± 64.7 Ohm, $p<0.001$). I QRS stimolati sono risultati più brevi (152 ± 23 vs 116 ± 25 msec, $p<0.001$ all'impianto; 152 ± 23 vs 116 ± 23 msec, $p<0.001$ al follow-up). È stata osservata una sola complicanza periprocedurale.

Conclusioni: la LBBAP si è rivelata essere una tecnica di stimolazione fattibile e sicura nei pazienti che sviluppano BAV completo post-TAVI, con una rilevante riduzione della durata del

QRS in acuto e al follow-up. Un follow-up esteso potrebbe chiarire se il beneficio osservato nella durata del QRS possa tradursi in una riduzione clinicamente rilevante della cardiomiopatia indotta da pacemaker (PICM). Studi di confronto con altre strategie di pacing saranno utili per individuare il miglior approccio antibradicardico.

1. INTRODUZIONE

1.1 Stenosi aortica

1.1.1 Anatomia della valvola aortica

La valvola aortica è una struttura che è compresa all'interno del trigono fibroso del cuore, a sua volta delimitato anteriormente dall'arteria polmonare e posteriormente sia dalla valvola mitrale che dalla valvola tricuspide. Fondamentalmente la valvola aortica è composta da tre cuspidi valvolari. Nella valvola aortica non sono presenti corde tendinee (questa è una differenza con la struttura sotto valvolare della valvola mitrale che presenta sia corde tendinee sia muscoli papillari). La valvola aortica non ha un apparato sotto valvolare.

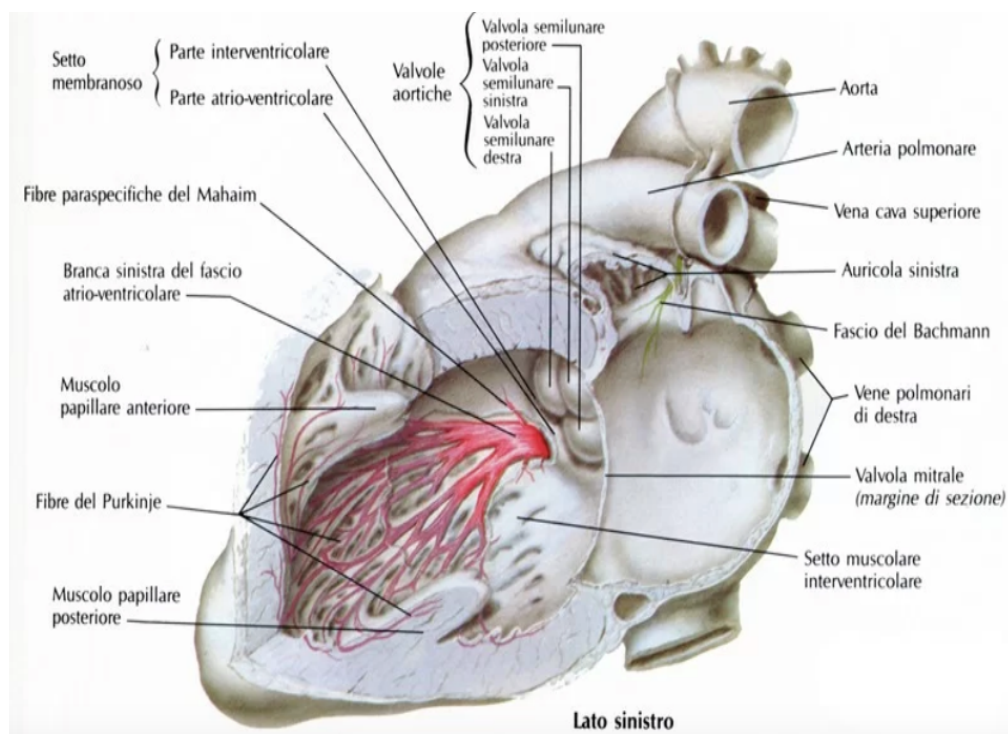
All'interno della valvola aortica sono riconoscibili:

- Anulus: è zona di impianto dei tre lembi valvolari a livello della porzione terminale del tratto di efflusso del ventricolo sinistro.
- Giunzione sino-tubulare: superiormente ai lembi valvolari si ha la giunzione sino-tubulare, ovvero la zona di passaggio tra i tre seni di Valsalva posti subito superiormente ai lembi valvolari e all'aorta ascendente.
- Tre cuspidi aortiche:
 - 1- cuspidi posteriore (cuspidi non coronarica): guarda direttamente alla valvola tricuspide e alla valvola mitrale;
 - 2- cuspidi coronarica sinistra: è posta anteriormente. Dalla cuspidi coronarica sinistra origina l'arteria coronarica sinistra;
 - 3- cuspidi coronarica destra: è posta anteriormente. Dalla cuspidi coronarica destra origina l'arteria coronarica destra.

La valvola aortica e la radice aortica sono in stretto rapporto con il sistema di conduzione specializzato del cuore, che attraversa fisiologicamente lo scheletro fibroso del cuore (porzione del fascio di His) ed è contenuto nel subendocardio del ventricolo sinistro quando si divide in tronco comune della branca sinistra e nei suoi fascicoli (usualmente tre: anteriore, settale e posteriore), affiorando al di sotto della valvola stessa (figura 1). Per tale ragione, le patologie

della valvola aortica e le procedure che la interessano possono danneggiare anche il sistema di conduzione.

Figura 1. Anatomia della valvola aortica in relazione al sistema di conduzione



[Fonte: Netter]

1.1.2 Definizione, epidemiologia e eziologia

La stenosi aortica (AS) è una patologia cardiaca caratterizzata dal restringimento dell'orifizio della valvola aortica, che ostacola il flusso sanguigno dal ventricolo sinistro all'aorta e, di conseguenza, al resto del corpo.

Da un punto di vista **epidemiologico**, la stenosi aortica è la cardiopatia valvolare più comune, particolarmente diffusa nella popolazione anziana. Negli Stati Uniti, la prevalenza della AS aumenta significativamente con l'età, colpendo circa lo 0,2% degli individui di età compresa tra 50 e 59 anni, l'1,3% di quelli di età compresa tra 60 e 69 anni, il 3,9% di quelli di età compresa tra 70 e 79 anni e il 9,8% di quelli di età compresa tra 80 e 89 anni (1). A livello globale, la prevalenza della malattia della valvola aortica calcifica è stata stimata in 116,3 casi ogni 100.000 persone nel 2019, più che raddoppiata dal 1990 (1). Anche l'incidenza della SA aumenta con l'età: uno studio ha rilevato che l'incidenza di nuovi casi di SA è di circa 5 ogni

1.000 persone tra gli individui di età pari o superiore a 60 anni. Si prevede che questa tendenza continuerà, con il numero di pazienti anziani con SA sintomatica grave che dovrebbe più che raddoppiare entro il 2050 nei Paesi ad alto reddito (soprattutto Europa e Stati Uniti). I tassi di mortalità associati alla AS sono aumentati negli ultimi due decenni, soprattutto sono aumentati in modo significativo in diversi paesi ad alto reddito, tra cui Germania, Giappone e Stati Uniti (1). L'aumento della mortalità si osserva principalmente negli individui di età pari o superiore a 80 anni, riflettendo l'aumento dell'età della popolazione colpita.

In sintesi, i dati epidemiologici della stenosi aortica sono in aumento, in particolare nei gruppi di età più avanzata. Tutto questo riflette l'aumento del numero di casi di stenosi aortica dovuti alla degenerazione sclero-calcifica della valvola, che ad oggi, nei Paesi più ricchi e sviluppati, è diventata la principale causa eziologica della valvulopatia stenotica.

Da un punto di vista **eziologico** la stenosi aortica può essere dovuta a:

- Forma congenita: la stenosi valvolare aortica congenita più frequente è la valvola aortica bicuspidale, che è responsabile della maggior parte delle stenosi aortiche in soggetti di età più giovanile. Tra le forme meno comuni vi è la valvola aortica unicuspidale congenita. Nella valvola bicuspidale si ha una fusione a livello di due delle tre cuspidi. In genere è coinvolta sempre la cuspidale posteriore. Questo determina una anomala apertura di una valvola aortica funzionalmente bicuspidale che condiziona una riduzione dell'ostio valvolare aortico.
- Forma reumatica: la valvulopatia aortica reumatica è una forma post febbre reumatica. In questo caso spesso si ha una fusione dei lembi valvolari dovuta al tessuto infiammatorio ricco di fibrina, che caratterizza la valvola nelle fasi evolutive di una febbre reumatica. Questo determina una fusione acquisita dei lembi valvolari che condizionano nuovamente una mancata apertura completa e una stenosi aortica durante la sistole. Nelle forme reumatiche è caratteristicamente raro avere una stenosi aortica isolata. In genere, alla mancata apertura della valvola aortica corrisponde anche una incompleta chiusura durante la fase diastolica (insufficienza).
- Forma degenerativa calcifica: è la classica stenosi aortica di soggetti di età avanzata. Nella forma calcifica dell'anziano si riscontra una deposizione di calcio che determina una rigidità dei lembi in corrispondenza in genere di tutte e tre le cuspidi. Nella maggior

parte dei casi si ha stenosi aortica non associata all'insufficienza (sebbene essa possa essere presente). La forma degenerativa si sviluppa con l'avanzare dell'età avendo come fattore di rischio (per degenerazione calcifica della valvola aortica che porta a stenosi aortica) gli stessi fattori di rischio della aterosclerosi coronarica.

In presenza di **stenosi aortica calcifica** le modifiche strutturali della valvola possono estendersi al tessuto di conduzione, determinando potenzialmente:

- **Blocco atrioventricolare (BAV):** La calcificazione severa può estendersi nel sistema di conduzione, portando al blocco atrioventricolare (blocco AV). Questo può manifestarsi come blocco AV di primo, secondo o terzo grado, a seconda della severità e dell'estensione della calcificazione.
- **Blocco di Branca:** Il fascio sinistro, che si trova vicino alla valvola aortica, può essere coinvolto, risultando in un blocco di branca sinistra (LBBB).

I meccanismi di coinvolgimento del sistema di conduzione sono legati sia al fatto che i depositi calcifici possono estendersi nel setto membranoso dove risiede il fascio di His, sia al fatto che l'aumento del gradiente pressorio attraverso la valvola aortica calcificata può portare a ipertrofia ventricolare sinistra, che può influenzare secondariamente il sistema di conduzione. Proprio per questo motivo possono insorgere dopo un intervento di correzione percutanea della patologia valvolare aortica delle anomalie di conduzione AV, verosimilmente già alterata dalle spicule calcifiche preesistenti all'intervento.

1.2 TAVI

1.2.1 Definizione e differenze rispetto alla valvuloplastica

La TAVI, acronimo di "Trascatheter Aortic Valve Implantation" (Impianto di Valvola Aortica percutanea), è una procedura interventistica percutanea utilizzata per trattare la stenosi aortica, introdotta circa 15 anni fa come alternativa alla sostituzione chirurgica della valvola (SAVR) in pazienti a rischio operatorio proibitivo (2). Essa è oggi un trattamento consolidato anche per le categorie di pazienti a rischio chirurgico intermedio e si prevede una sua possibile estensione anche a pazienti con rischio più basso o più giovani. Al raggiungimento di questo obiettivo ha sicuramente contribuito la crescente esperienza degli operatori e l'enorme miglioramento tecnologico, con lo sviluppo di protesi più performanti e dal profilo più basso, che riducono drasticamente i rischi di complicanze periprocedurali.

La procedura di TAVI si è dimostrata superiore alla terapia medica nei pazienti a rischio estremo(3) e non inferiore alla SAVR nei pazienti a rischio intermedio e alto(4,5) ad un follow-up esteso fino a 5 anni(6,7).

A differenza delle tradizionali procedure di sostituzione valvolare aortica, che richiedono un intervento chirurgico a cuore aperto, la **TAVI è un approccio minimamente invasivo**. Durante la TAVI, una nuova valvola aortica viene introdotta attraverso un catetere inserito solitamente attraverso un'arteria periferica, come quella femorale, e spinta fino a posizionarla in corrispondenza della valvola stenotica; una volta posizionata, la nuova valvola si espande, o viene espansa mediante un apposito pallone, aderendo alla valvola preesistente e schiacciandola all'interno della radice aortica; di fatto, si impianta una valvola nuova per via percutanea evitando al paziente l'anestesia, la sternotomia, la circolazione extracorporea e i tempi chirurgici, pur ottenendo un efficace **miglioramento dei sintomi, della qualità di vita e della prognosi e garantendo un periodo postoperatorio più breve**.

1.2.2 Criteri di selezione dei pazienti

Le indicazioni all'intervento di sostituzione valvolare aortica sono sintetizzate nella tabella sottostante, riguardante la tipologia di intervento raccomandato tra SAVR e TAVI. Le indicazioni all'intervento, inoltre, si differenziano principalmente tra i pazienti con stenosi aortica sintomatica e asintomatica.

Figura 2. Fattori che influiscono sulla scelta della modalità di trattamento nel singolo

	A favore della TAVI	A favore della SAVR
Caratteristiche cliniche		
Rischio chirurgico basso	-	+
Rischio chirurgico alto	+	-
Età più giovane ^a	-	+
Età avanzata ^a	+	-
Pregresso intervento di chirurgia cardiaca (specie in presenza di bypass aortocoronarico pervio a rischio di lesioni in caso di esternotomia)	+	-
Grave fragilità ^b	+	-
Endocardite attiva o sospetta	-	+
Fattori anatomici e procedurali		
TAVI fattibile con approccio transfemorale	+	-
Accesso transfemorale problematico o impossibile e SAVR fattibile	-	+
Accesso transfemorale problematico o impossibile e SAVR sconsigliabile	+ ^c	-
Sequela di irradiazioni toraciche	+	-
Aorta a porcellana	+	-
Elevata probabilità di severo mismatch protesi-paziente (AVA <0.65 cm ² /m ² di BSA)	+	-
Grave deformazione della cassa toracica o scoliosi	+	-
Dimensioni dell'anulus aortico inadeguate per i dispositivi TAVI disponibili	-	+
Valvola aortica bicuspidale	-	+
Morfologia valvolare non idonea per TAVI (es. elevato rischio di ostruzione coronarica per ridotta distanza tra anulus e osti coronarici o ispessimento dei lembi/calcificazione dell'LVOT)	-	+
Presenza di trombi in aorta o VS	-	+
Condizioni cardiache concomitanti che richiedono intervento		
CAD multivasale significativa con necessità di rivascolarizzazione chirurgica ^d	-	+
Severa valvulopatia mitralica primaria	-	+
Severa valvulopatia tricuspide	-	+
Dilatazione significativa/aneurisma della radice aortica e/o dell'aorta ascendente	-	+
Ipertrofia del setto interventricolare con necessità di miectomia	-	+

AVA, area valvolare aortica; BSA, superficie corporea; CAD, malattia coronarica; ESC, Società Europea di Cardiologia; LVOT, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; VS, ventricolo sinistro.

L'integrazione di tutti questi fattori orienta le decisioni dell'Heart Team (le indicazioni all'intervento sono riportate nella tabella delle raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con stenosi aortica sintomatica e asintomatica e tipologia di intervento raccomandata).

^aL'aspettativa di vita è strettamente dipendente dall'età assoluta e dalla fragilità, è differente tra uomini e donne e può verosimilmente guidare meglio la decisione rispetto al solo parametro dell'età. Esiste un'ampia variabilità in Europa così come in altre parti del mondo (<http://ghdx.healthdata.org/record/hme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017>).

^bGrave fragilità = più di 2 fattori secondo l'indice di Katz²⁹ (v. sezione 3.3 per ulteriori dettagli).

^cCon approccio non transfemorale.

^dSecondo le linee guida ESC 2019 per la diagnosi e il trattamento delle sindromi coronariche croniche.

paziente

[Fonte: *Linee guida ESC/EACTS 2021*]

1.2.3 L'intervento

I passaggi chiave della TAVI:

1. **Selezione dei pazienti:** La TAVI è solitamente considerata per pazienti anziani o quelli con significative comorbilità che li rendono ad alto rischio per la chirurgia tradizionale.
2. **Accesso vascolare:** La procedura inizia con l'accesso vascolare, generalmente attraverso l'arteria femorale, ma in alcuni casi, può essere scelto l'accesso transapicale (attraverso la punta del cuore), transaortico o transsuscclavio.
3. **Posizionamento della valvola:** Una volta raggiunta la posizione desiderata, la nuova valvola aortica, solitamente composta da materiale biologico (bioprotesi) "cucita" su una struttura metallica che può essere compressa, viene posizionata attraverso un palloncino espansivo. Questo provoca la compressione della valvola stenotica preesistente e l'ancoraggio della nuova valvola nella sua posizione finale.
4. **Espansione e fissaggio:** Il palloncino viene gonfiato per espandere la nuova valvola e assicurare il suo posizionamento corretto. Successivamente, la valvola viene fissata in modo permanente.
5. **Monitoraggio e controllo:** Durante la procedura, è essenziale monitorare costantemente l'immagine fluoroscopica e, se disponibile, utilizzare il controllo ecocardiografico per assicurare il posizionamento preciso della valvola e la corretta funzionalità.

1.2.4 Complicanze

La TAVI è generalmente considerata una procedura sicura ed efficace, ma come con qualsiasi intervento medico, possono verificarsi complicanze. Alcune delle principali complicanze associate alla TAVI includono:

- **Dissezione dell'aorta:** Durante l'intervento TAVI, l'accesso vascolare può causare una dissezione aortica, soprattutto nei pazienti con anatomia aortica complessa o aterosclerosi diffusa. Questa complicanza richiede un'attenta valutazione intraoperatoria e un trattamento immediato per prevenire gravi conseguenze.

- **Blocco atrioventricolare completo:** È una complicanza comune dell'intervento TAVI, soprattutto nei pazienti con valvola aortica bicuspidale o calcificazioni anulari significative. Può richiedere l'impianto di un pacemaker permanente per gestire il rallentamento o il blocco della conduzione atrioventricolare.
- **Insufficienza renale acuta:** L'uso di mezzo di contrasto durante l'intervento può causare lesioni renali acute, specialmente nei pazienti con compromissione della funzione renale preesistente o in quelli con una maggiore vulnerabilità renale. È importante monitorare attentamente la funzione renale pre e post procedura e adottare misure preventive per ridurre il rischio di danni renali.
- **Emorragia vascolare:** Le complicanze legate all'accesso vascolare includono ematomi, pseudoaneurismi e sanguinamento retroperitoneale. Una valutazione accurata dell'anatomia vascolare pre-procedurale e una tecnica di accesso vascolare appropriata possono ridurre il rischio di emorragia vascolare.
- **Embolizzazione periferica:** Durante l'intervento TAVI, possono verificarsi emboli periferici, che possono causare ischemia degli arti inferiori o cerebrali. L'uso di dispositivi di protezione embolica e una valutazione approfondita dell'anatomia vascolare possono aiutare a prevenire questa complicanza.
- **Perforazione ventricolare:** Durante il posizionamento del dispositivo valvolare, vi è un rischio di perforazione del ventricolo sinistro, che può portare a tamponamento cardiaco o emorragia intracardiaca. Una valutazione ecocardiografica intraoperatoria attenta può aiutare a prevenire questa complicanza.
- **Paravalvular Leak (PVL):** La presenza di una perdita di sigillatura intorno al bordo della protesi valvolare può causare un flusso retrogrado di sangue attraverso la valvola, riducendo l'efficacia della sostituzione valvolare aortica. Questa complicanza può essere associata a una maggiore morbilità e mortalità a lungo termine. Il rischio di PVL può essere ridotto con una valutazione accurata dell'anulus aortico e la selezione di una protesi valvolare appropriata in base alle dimensioni e alla conformazione dell'anulus.
- **Endocardite infettiva:** È una complicanza grave e potenzialmente letale dell'intervento TAVI, che può verificarsi a seguito di una contaminazione batterica della protesi valvolare o del materiale protesico. È importante seguire rigorosamente le linee guida per la profilassi antibiotica pre-procedurale e post-procedurale per ridurre il rischio di endocardite infettiva.

- **Disfunzione protesica:** La disfunzione della protesi valvolare, come la degenerazione della bioprotesi o il malfunzionamento della valvola, può verificarsi nel tempo e richiedere ulteriori interventi per correggere il problema. La scelta della protesi valvolare, inclusa la valutazione delle dimensioni e dei materiali della valvola, può influenzare il rischio di disfunzione protesica.
- **Trombosi protesica:** La formazione di coaguli di sangue sulla superficie della protesi valvolare può compromettere la funzione valvolare e aumentare il rischio di eventi tromboembolici. L'ottimizzazione della gestione antitrombotica post-procedurale e il monitoraggio regolare della funzione valvolare possono contribuire a prevenire la trombosi protesica.
- **Lesioni coronariche:** Durante la manipolazione della protesi valvolare o l'espansione del palloncino, vi è un rischio di lesioni coronariche, che possono causare ischemia miocardica o infarto del miocardio. Una valutazione coronarica pre-procedurale e l'adozione di misure preventive durante l'intervento possono ridurre questo rischio.

1.3 Blocco atrioventricolare

1.3.1 Definizione e classificazione

Il blocco atrioventricolare (BAV) è una complicanza significativa che può verificarsi dopo la TAVI. Questa condizione si verifica quando il sistema di conduzione elettrica tra l'atrio e il ventricolo viene ostacolato o interrotto, causando un rallentamento o una completa interruzione della trasmissione degli impulsi elettrici attraverso il nodo atrioventricolare (AV).

A seconda del grado di compromissione della conduzione, possiamo riconoscere:

- **BAV (blocco atrioventricolare) di primo grado:** Il BAV di primo grado presenta un rallentamento della conduzione atrioventricolare, ma tutti gli impulsi atriali sono trasmessi ai ventricoli. Tale difetto della conduzione viene definito da un allungamento patologico dell'intervallo PR (>0.20 s) durante normale ritmo sinusale(8).
- **BAV di secondo grado:** Il BAV di secondo grado è caratterizzato dalla mancata propagazione ai ventricoli di alcuni impulsi atriali che raggiungono il sistema di

conduzione in un periodo in cui la giunzione AV non è fisiologicamente refrattaria. Va suddiviso in BAV di secondo grado tipo 1 (definito anche Mobitz 1), BAV di secondo grado tipo 2 (definito anche Mobitz 2) e BAV di secondo grado avanzato (9,10)

- 1- Blocco atrioventricolare di secondo grado tipo 1: elettrocardiograficamente è caratterizzato dal periodismo di Luciani-Wenckebach, definito da un progressivo allungamento dell'intervallo PR che culmina nella mancata conduzione di un'onda P. In tale sequenza l'intervallo PR successivo all'onda P non condotta è più breve e l'intervallo RR tra i due complessi QRS che contengono l'onda P non condotta non è uguale al doppio dell'intervallo tra due onde P consecutive, ma minore. Nel BAV di secondo grado tipo 1 l'incremento della conduzione è maggiore nel secondo battito del periodismo di Wenckebach e l'incremento assoluto dell'intervallo di conduzione decresce progressivamente nei battiti successivi. La prognosi è abitualmente benigna, essendo inusuale in tal caso la progressione in tempi brevi verso gradi di BAV più avanzato.
 - 2- Blocco atrioventricolare di secondo grado tipo 2: il BAV di secondo grado tipo 2 è caratterizzato da onde P bloccate senza allungamento dell'intervallo PR nei battiti precedenti. L'intervallo RR tra i due QRS che contengono l'onda P non condotta è 2 volte l'intervallo tra due onde P consecutive (8,10–15). Questo comporta una prognosi severa con elevata incidenza di sincopi per progressione del BAV o asistolia.
- **BAV di terzo grado (completo):** In questa forma più grave di blocco AV, non vi è conduzione atrioventricolare. Gli atri e i ventricoli si contraggono in modo indipendente l'uno dall'altro, con un ritmo atriale più veloce rispetto al ritmo ventricolare. Questo si traduce in una dissociazione completa tra l'attività atriale e quella ventricolare, perché atri e ventricoli sono controllati da pacemaker indipendenti (16,17), e in una bradicardia clinicamente rilevante.

1.3.2 Il blocco atrioventricolare post-TAVI

Come già indicato, la prossimità del sistema di conduzione del cuore alla radice aortica lo rende particolarmente vulnerabile sia in conseguenza dell'evoluzione della patologia valvolare, sia

delal sua correzione chirurgica o percutanea per lesione diretta da trauma meccanico/compressione o pre-dislocazione delle calcificazioni presenti con danno secondario (18–21).

Per quanto riguarda i **fattori di rischio**, bisogna tenere in considerazione:

- **Anatomia del Paziente:** La vicinanza del sistema di conduzione alla valvola aortica varia da paziente a paziente. Alcuni pazienti hanno un'anatomia che rende il sistema di conduzione particolarmente vulnerabile.
- **Tipo di Valvola Utilizzata:** Diversi tipi di valvole TAVI hanno diversi profili di rischio. Ad esempio, le valvole autoespandibili tendono a esercitare una pressione maggiore rispetto a quelle balloon-expandable.
- **Tecnica Procedurale:** L'esperienza dell'operatore e la tecnica utilizzata possono influenzare il rischio di blocco AV. Un posizionamento preciso e una manipolazione delicata possono ridurre il rischio.

I **dati di incidenza** dimostrano come i blocchi AV siano una complicanza relativamente comune della TAVI. La necessità di un pacemaker post-procedura varia tra il 10% e il 30%, a seconda dello studio e della popolazione di pazienti considerata. Sebbene la TAVI sia meno invasiva rispetto alla sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR), ha un'incidenza maggiore di blocchi AV e necessità di pacemaker, principalmente a causa della natura della procedura e delle interazioni meccaniche con il sistema di conduzione (21).

1.4 Pacemaker artificiale

1.4.1 Funzione e tipologie

Un pacemaker artificiale è un dispositivo medico impiantabile progettato per gestire e correggere patologici rallentamenti del ritmo cardiaco (bradicardia) e funziona inviando al cuore degli stimoli elettrici eccitatori controllati. Esso è costituito da tre componenti principali: la batteria, il generatore di impulsi e gli elettrocateri. La batteria fornisce l'energia necessaria al generatore di impulsi per produrre un segnale di uscita, che arriva al miocardio tramite uno

o più elettrocateri. Il numero di elettrocateri dipende dalla tipologia di pacemaker che viene impiantato. Esistono tre tipologie di pacemaker: il pacemaker monocamerale, che è dotato di un solo elettrocater che viene collegato all'atrio destro o al ventricolo destro, a seconda della camera cardiaca che si ha la necessità di stimolare; il pacemaker bicamerale, che è dotato di due elettrocateri posti uno nell'atrio destro e uno nel ventricolo destro; e il pacemaker biventricolare che possiede tre elettrocateri, di cui uno è collegato all'atrio destro, uno al ventricolo destro e uno al ventricolo sinistro. Quest'ultima tipologia di pacemaker prende il nome di CRT, che è l'acronimo di Cardiac Resynchronization Therapy, proprio perché è la tipologia di pacemaker indicata per compiere la terapia di risincronizzazione cardiaca.

1.4.2 Pacing-induced cardiomyopathy (PICM)

La cardiomiopatia indotta da pacemaker (PICM) è la disfunzione del ventricolo sinistro causata dall'asincronia elettromeccanica indotta dall'elettrostimolazione cardiaca antibradicardica del miocardio da parte di un pacemaker artificiale. La propagazione della depolarizzazione e dell'attivazione meccanica ventricolare ottenuta stimolando il miocardio di lavoro avviene infatti più lentamente rispetto a quanto avviene naturalmente attraverso il sistema di conduzione; si genera per tale ragione una dissincronia elettromeccanica che determina minor efficienza contrattile dei ventricoli. La PICM si osserva più frequentemente in pazienti con una rilevante percentuale di pacing ventricolare (> 20%), manifestandosi nel 10-20% di pazienti dopo 3 o 4 anni dall'inizio della stimolazione del ventricolo destro (22).

I pazienti affetti da cardiomiopatia da PICM possono presentare segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia, come dispnea, affaticamento, edema periferico e ridotta tolleranza all'esercizio, con maggiore incidenza di ospedalizzazioni e peggioramento della prognosi. La diagnosi di PICM si basa sull'analisi dei dati di stimolazione del pacemaker, l'ecocardiografia per valutare le dimensioni e la funzione del ventricolo sinistro, e l'esclusione di altre cause di disfunzione ventricolare sinistra, come l'ischemia miocardica o la miocardite.

C'è una crescente evidenza che nuovi metodi di stimolazione cardiaca CSP (Conduction System Pacing) e la CRT (Cardiac Resynchronization Therapy), siano in grado di prevenire la PICM (23,24). La CSP prevede come target la stimolazione del fascio di His (HBP) o la stimolazione

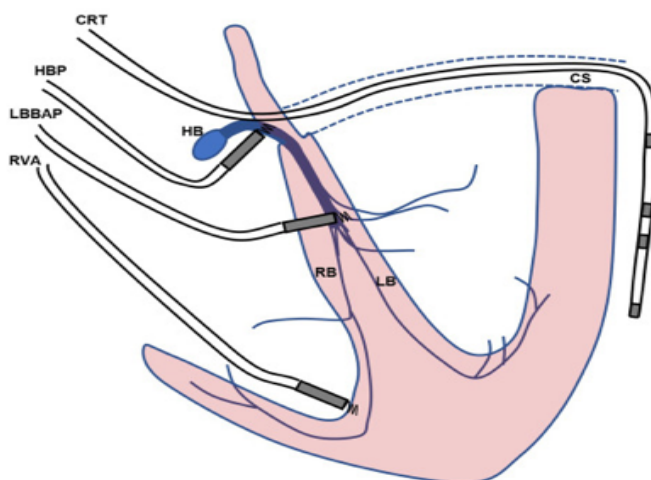
dell'area di branca sinistra (LBBAP) e mira a determinare una propagazione più fisiologica dell'impulso elettrico e una minore dissincronia ventricolare (23–25). Offre un razionale per la correzione della dissincronia meccanica, specialmente nei pazienti con LVEF ridotta e nei pazienti ad alto rischio di PICM(26–29).

1.4.3 Left bundle branch area pacing (LBBAP)

La LBBAP (Left Bundle Branch Area Pacing) è una modalità di CSP che consente la rapida propagazione dell'impulso di depolarizzazione miocardica mediante la rapida invasione delle diramazioni della branca sinistra; essa mira a mantenere una conduzione ventricolare più fisiologica, riducendo il rischio di PICM, e ponendosi come alternativa al pacing ventricolare miocardico convenzionale e a HBP.

La LBBAP supera alcuni dei limiti dell'HBP e della CRT, garantendo un basso tasso di complicanze, misure elettriche (soglia di cattura, soglia di sensing, durata della batteria) ottimali e semplicità e rapidità di esecuzione (30–32). Per tale ragione essa si sta sempre più diffondendo.

Figura 3. Stimolazione convenzionale dell'apice del ventricolo destro (RVA), resincronizzazione cardiaca mediante catetere epicardico in seno coronarico (CRT) e stimolazione del sistema di conduzione (pacing del fascio di His, HBP; pacing dell'area della branca sinistra, LBBAP)



[Fonte: *Left bundle branch area pacing leading the way: emerging trends in cardiac pacing*]

La LBBAP comporta il posizionamento della punta dell'elettrocattetero di stimolazione sul lato sinistro del setto interventricolare, che viene penetrato partendo dall'endocardio settale destro, a circa 15-20 mm oltre l'anulus della valvola tricuspide all'imaging fluoroscopico (32,33). La cattura del sistema di conduzione viene confermata da vari criteri, tra cui un breve tempo di attivazione del ventricolo sinistro (LVAT, ovvero la distanza tra lo spike di stimolazione del pacemaker e l'apice dell'onda R del QRS in V6 all'ECG, <74-80 msec), un prolungato intervallo interpicco V6-V1 (>33-44 msec), un ECG di superficie che dimostra un ritardo di conduzione del ramo del fascio destro (blocco di branca destra o blocco di branca destra incompleto) o la dimostrazione del potenziale di branca sinistra sull'EGM (elettrogramma intracardiaco) ventricolare in pazienti con QRS ristretto o blocco di branca destra (RBBB) (31–34). I test di soglia possono dimostrare una cattura non selettiva o selettiva della branca, dimostrando anche in questo caso l'efficace cattura del sistema di conduzione cardiaco.

Nella **Tabella 1**, sono riportate le indicazioni e le raccomandazioni definite dalle linee guida per l'LBBAP.

Tabella 1. Sintesi delle raccomandazioni per l'LBBAP

COR	LOE	Recommendation
Recommendations for Substantial Ventricular Pacing (≥ 20%–40%)		
2a	B-NR	Indication for permanent pacing, LVEF 36-50%, anticipated to require substantial ventricular pacing, CPP is reasonable to reduce the risk of PICM.
2b	B-NR	Indication for permanent pacing, normal LVEF, anticipated to require substantial ventricular pacing, CPP may be reasonable to reduce the risk of PICM.
Recommendations for Less than Substantial Ventricular Pacing (< 20%)		
2b	C-LD	Indication for permanent pacing, LVEF 36-50%, anticipated to require less than substantial ventricular pacing, a CSP (HBP or LBBAP) may be considered as alternative to RVP.
2b	C-LD	Indication for permanent pacing, LVEF 36-50% and LBBB, anticipated to require less than substantial ventricular pacing, CPP may be considered to potentially improve symptoms and LVEF.
2b	C-LD	Indication for permanent pacing, normal LVEF, anticipated to require less than substantial ventricular pacing, LBBBAP may be considered as an alternative to RVP.
Recommendations for LBBB, Sinus Rhythm, QRSd ≥ 150 ms, NYHA I-IV symptoms		
2a	C-LD	LVEF ≤ 35%, sinus rhythm, LBBB with QRSd ≥ 150 ms, NYHA class II–IV symptoms on GDMT, CSP (HBP with LBBB correction or LBBAP) is reasonable if effective CRT cannot be achieved with BIV pacing based on anatomical or functional criteria.
2b	C-LD	LVEF 36%–50%, sinus rhythm, LBBB with QRSd ≥ 150 ms, NYHA class II–IV symptoms on GDMT, CPP may be considered to maintain or improve LVEF.
2b	C-LD	LVEF ≤ 35%, sinus rhythm, LBBB with a QRSd ≥ 150 ms, NYHA class II–IV symptoms on GDMT, CSP (HBP or LBBAP) may be considered as an alternative to CRT with BIV pacing.
Recommendations for non-LBBB, Sinus Rhythm, QRSd ≥ 150 ms, NYHA class II–IV symptoms		
2b	C-LD	LVEF ≤ 35%, sinus rhythm, non-LBBB pattern, QRSd ≥ 150 ms, NYHA class II-IV symptoms on GDMT, CPP may be considered to potentially improve mortality, HFH, LVEF, and/or functional class.
2b	C-LD	LVEF ≤ 35%, sinus rhythm, non-LBBB, QRSd ≥ 150 ms, NYHA class II–IV symptoms on GDMT, CSP (HBP or LBBAP) may be reasonable if effective CRT cannot be achieved with BiV pacing based on anatomical or functional criteria.
Recommendations for CPP in AF		
2b	C-LD	In patients undergoing AVJ ablation with AF, LBBAP may be reasonable.
2b	C-LD	High burden of ventricular pacing and AF, HBP or LBBAP may be reasonable to decrease the risk of AF.

Table organized based on specified clinical indication with associated class of recommendation (COR) and level of evidence (LOE) using the ACC/AHA recommendation system (2019).

Legend. COR=Class (strength) of recommendation; Class 2a (moderate, reasonable, benefit >> risk); Class 2b (weak, might be reasonable, benefit ≥ risk); LOE=Level (Quality) of evidence; C-LD (limited data); B-NR (non-randomized).

AVJ= AV junction; CPP=Cardiac physiologic pacing (BIV CRT, HBP, or LBBAP); CSP=Cardiac synchronous pacing (HBP or LBBAP); HBP=His bundle pacing; HFH=Heart failure hospitalizations; LBBAP=Left bundle area pacing; PICM=Pacemaker induced cardiomyopathy; QRSd=QRS duration.

[Fonte: *HRS/APHS/LAHS 2023*]

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

La LBBAP, come già detto, sta emergendo come una tecnica semplice e fattibile di CSP (35)(36–38). Tuttavia, i dati sul suo impiego dopo TAVI sono ancora scarsi, soprattutto a confronto con le tecniche di stimolazione cardiaca miocardica convenzionale: *Vela Martin et al.* hanno riportato un alto tasso di successo in una serie di 20 pazienti con vari disturbi della conduzione dopo TAVI (39); *Shah et al.* hanno eseguito una revisione sistematica che ha mostrato un tasso particolarmente elevato (circa il 94%) di successo per questa tecnica dopo TAVI, rendendola molto interessante (40). Nel 2024 è stato pubblicato lo studio osservazionale comparativo LATVIA di *Dell'Era et al.* che ha confrontato LBBAP con la tecnica tradizionale RVP.

Pertanto, sulla base della precedente esperienza e dei precedenti studi in merito all'effettuazione dell'LBBAP come tecnica di pacing e delle sue prove di efficacia, è stato condotto uno studio monocentrico prospettico osservazionale finalizzato a verificare i risultati di sicurezza e fattibilità di LBBAP in pazienti con BAV di III grado insorto dopo TAVI.

3. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki e secondo le linee guida della Buona Pratica Clinica. I dati sono stati raccolti in forma prospettica all'interno del registro CSING, approvato dal comitato etico interaziendale di Novara con protocollo 1499/CE. Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato per la raccolta di dati clinici anonimizzati.

3.1 Popolazione e disegno dello studio

Sono stati arruolati tutti i pazienti che sviluppavano BAV completo post-TAVI nei quali è stato tentato l'impianto di un pacemaker definitivo con LBBAP, ricoverati presso l'AOU Maggiore Della Carità di Novara, tra il 05/02/2022 e il 01/03/2024.

I criteri di inclusione allo studio sono stati i seguenti:

- Pazienti con età \geq di 18 anni
- Pazienti sottoposti a intervento TAVI secondo le attuali raccomandazioni delle linee guida
- Presenza di BAV totale (parossistico o persistente) post-TAVI
- Pazienti sottoposti a LBBAP per il trattamento del BAV totale
- Acquisizione del consenso informato

I criteri di esclusione allo studio sono legati alle controindicazioni della TAVI (41):

- Controindicazioni assolute:
 1. Aspettativa di vita $<$ ad 1 anno;
 2. Comorbilità tali che non permetterebbero un miglioramento della sintomatologia e della qualità di vita dopo la TAVI;
 3. Altre malattie valvolari associate che richiederebbero una correzione chirurgica;
 4. Anello $<$ 18 mm oppure $>$ 29 mm;
 5. Endocardite attiva;
 6. Trombosi apicale del ventricolo sinistro;

7. Aumentato rischio di occlusione coronarica (calcificazioni dei lembi valvolari asimmetriche, bassa distanza tra l'anello valvolare aortico e l'ostio coronarico, etc.);
 8. Placche ateromasiche complicate con rischio di embolizzazione dell'aorta ascendente e dell'arco aortico;
 9. Accesso vascolare non appropriato (calibro, calcificazioni, tortuosità) nei pazienti candidati all'impianto per via transvascolare.
- Controindicazioni relative:
 1. Valvola aortica bicuspidale, lembi non calcifici;
 2. Coronaropatia associata che richiede rivascolarizzazione;
 3. Instabilità emodinamica;
 4. FE del ventricolo sinistro < 20%
 5. Per quanto riguarda l'accesso transapicale: BPCO severa, inaccessibilità dell'apice del ventricolo sinistro.

3.2 Valutazione e raccolta dei dati basali

I dati derivati dall'anamnesi e dalle cartelle cliniche dei pazienti ed i risultati derivati dalle visite previste sono stati raccolti in schede raccolta dati (CRF) appositamente predisposte per lo studio. L'elenco di variabili raccolte prevede:

- Età
- Sesso
- Peso
- Altezza
- Comorbidità:
 - Ipertensione
 - Diabete
 - Insufficienza renale (riferimento creatinina $\geq 1,5$)
 - BPCO
 - Pregresso Ictus/TIA

- Storia di FA (Fibrillazione Atriale)
- CAD (Coronary Artery Disease)
- PCI (Percutaneous Coronary Intervention)
- Pregresso intervento di cardiocirurgia.
- Farmaci al momento dell'impianto:
 - Betabloccante
 - ACE-I/ARB
 - ARNI
 - SGLT-2 inibitori
 - Antialdosteronico
 - Diuretico
 - Antiaritmico
 - Antiaggregante
 - Anticoagulante.

All'interno del database, dato che tutti i pazienti sono stati caratterizzati da un BAV completo dopo l'intervento TAVI, sono state anche riportate tra le variabili:

- Marca/modello della valvola utilizzata per la TAVI
- Se c'è stata o meno postdilatazione.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TTE (Ecocardiogramma transtoracico) prima di eseguire l'impianto di LBBAP. L'ecocardiografia transtoracica di follow-up è stata condotta tre o più mesi dopo la procedura di impianto LBBAP secondo le linee guida ASE/ESC. L'eventuale presenza e la severità della IT (insufficienza tricuspidalica) e della IM (insufficienza mitralica) sono state quantificate utilizzando i parametri qualitativi, semi-quantitativi e quantitativi come descritto dalle linee guida europee (42). Le ulteriori variabili che sono state ottenute con l'esecuzione del TTE sono:

- LVEDV (espresso in ml): il volume telediastolico del ventricolo sinistro
- LVESV (espresso in ml): il volume telesistolico del ventricolo sinistro
- LVEF (espressa in %): la frazione di eiezione del ventricolo sinistro
- Volume indicizzato atriale sinistro (espresso in ml/mq)
- PAPs (espressa in mmHg): la pressione arteriosa polmonare sistolica

- TAPSE (espressa in mm): l'escursione sistolica dell'anello tricuspide.

Tutti i pazienti, inoltre, sono stati sottoposti a valutazione elettrocardiografica (ECG) attraverso la quale è stata posta diagnosi di BAV completo (come definito al capitolo 1.3.1) seguendo le indicazioni delle linee guida europee (16). All'ECG basale è stata valutata anche la presenza di un disturbo di conduzione intraventricolare preesistente, distinti in:

- BBD (Blocco di Branca Destra)
- BBS (Blocco di Branca Sinistra)
- EAS (Emiblocco Anteriore Sinistro)
- EPS (Emiblocco Posteriore Sinistro).

È stata inoltre valutata per ogni paziente la classe funzionale secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA), al basale e a 3 o più mesi di follow-up. In seguito, è riportata la tabella della classificazione come descritta da *The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256*

Tabella 2. Criteri per la definizione della classe funzionale NYHA

Classe NYHA	Definizione	Limitazione	Esempio
I	L'attività fisica ordinaria non causa affaticamento eccessivo, dispnea o palpitazioni.	Assente	<p>Può completare qualunque attività che richieda ≤ 7 MET (equivalenti metabolici):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trasportare 11 kg salendo 8 scalini • Trasportare oggetti del peso di 36 kg • Spalare la neve • Vangare • Sci • Giocare a squash, palla mano o basketball • Correre o passeggiare per 8 km/h

Classe NYHA	Definizione	Limitazione	Esempio
II	L'attività fisica ordinaria provoca affaticamento, dispnea, palpitazioni o angina.	Lieve	<p>Può completare qualunque attività che richieda ≤ 5 MET (equivalenti metabolici):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rapporti sessuali senza interruzione • Giardinaggio • Pattini a rotelle • Camminare a 7 km/h su un terreno piano • Salire su una scala a un ritmo normale senza sintomi
III	A suo agio a riposo; un'attività fisica inferiore all'ordinario provoca affaticamento, dispnea, palpitazioni o angina.	Moderato	<p>Può completare qualunque attività che richieda ≤ 2 MET (equivalenti metabolici):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fare la doccia o vestirsi senza fermarsi • Spogliarsi e riordinare il letto • Pulire le finestre • Giocare a golf • Camminare 4 km/h
IV	Sintomi si manifestano a riposo; qualsiasi attività fisica aumenta il disagio.	Grave	<p>Non può eseguire o completare alcuna attività che richieda ≥ 2 MET; non può praticare alcuna delle attività precedenti</p>

MET = equivalente metabolico di attività, ossia una misura di quanta energia viene spesa rispetto al rimanere a riposo.

[Fonte: *The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256*]

3.3 Procedura di impianto con tecnica LBBAP

L'impianto LBBAP è stato eseguito entro i due giorni seguenti l'insorgenza di BAV completo post-TAVI. Tutti gli impianti sono stati effettuati nel laboratorio di elettrofisiologia dell'AOU Maggiore Della Carità di Novara; tutti gli operatori avevano una forte esperienza nel campo della stimolazione cardiaca, con un volume della struttura >400 procedure di stimolazione all'anno (e >50 procedure per operatore). La registrazione continua dell'ECG standard a 12 derivazioni era sempre disponibile. L'accesso venoso per l'impianto di pacemaker è stato scelto in base alle preferenze dell'operatore e all'anatomia del paziente, utilizzando la vena cefalica, ascellare o succlavia. Per LBBAP sono stati utilizzati sia cateteri a fissazione attiva con stiletto (Solia S60, Biotronik GMBH, Berlino, Germania) che non stilettabili (Medtronic, Minneapolis, USA), in base alla disponibilità e alla pratica abituale dell'operatore.

Il successo procedurale (endpoint primario di efficacia) è stato definito come l'effettivo posizionamento finale del catetere per LBBAP con misure elettriche accettabili e conferma della cattura del sistema di conduzione secondo i già espressi criteri di consensus (25,43–48)

A 3 mesi di follow-up, la persistenza di LBBAP è stata confermata all'ECG a 12 derivazioni dalla persistenza della morfologia di rSr' in V1 e dal LVAT costante rispetto all'impianto. La stimolazione ventricolare è stata configurata in modalità unipolare, come da pratica clinica ottimale per LBBAP.

Il *tasso di complicanze* (endpoint primario di sicurezza) è stato valutato sia all'impianto che ai follow-up disponibili.

Sono stati raccolti dati su:

- Tempo procedurale
- Tempo in fluoroscopia
- Numero di tentativi per il posizionamento
- DAP (espresso in Gy x cm²): il Prodotto Dose Area
- LVAT (espresso in msec): il Tempo di Attivazione ventricolare Sinistro, ovvero l'intervallo tra l'artefatto di stimolazione e il picco dell'onda R nella derivazione V6

- Rr^1 (espresso in msec) misurato come l'intervallo tra l'onda R di picco in V6 e l'onda di picco R' in V1
- Tipo di pacemaker impiantato (monocamerale o bicamerale)
- Durata del QRS (come misura dell'*efficacia* nel prevenire i ritardi di attivazione elettrica dei ventricoli).
- Parametri di stimolazione degli elettrocateri ventricolare destro e atriale destro (se presente):
 - Soglia di cattura (espressa in V x 0,5 ms)
 - Impedenza di stimolazione (espressa in Ohm)
 - Sensing (espressa in mV)

3.4 Follow-up

Tutti i pazienti sono stati rivalutati in follow-up programmato con una prima visita dopo tre mesi e successivamente annualmente. In questo studio viene presentata la valutazione di follow-up all'ultimo follow-up disponibile in relazione ai valori e ai parametri basali. Sono stati raccolti i dati relativi a:

- Parametri di stimolazione degli elettrocateri ventricolare destro e atriale destro (se presente) all'ultimo follow-up effettuato
- Valori dell'ultimo ecocardiogramma transtoracico disponibile in follow-up
- Rivalutazione NYHA all'ultimo follow-up
- Durata del QRS stimolato
- Conferma di cattura LBBA
- % di pacing ventricolare
- Complicanze post dimissione.

3.5 Endpoint

3.5.1 Endpoint primari

Gli endpoint primari dello studio in oggetto sono:

- **Endpoint primario di efficacia:** valutare la percentuale di successo acuto della procedura di LBBAP.
- **Endpoint primario di sicurezza:** valutare il tasso di complicanze periprocedurali all'impianto e al follow-up, correlate alla procedura di LBBAP.

3.5.2 Endpoint secondari

Ulteriori misure di efficacia sono state considerate come endpoint secondari:

- Variazione della durata del QRS tra basale e stimolato dopo l'impianto (come misura dell'efficacia nel prevenire i ritardi di attivazione elettrica dei ventricoli) e al follow up.
- Valutazione dei parametri elettrici degli elettrocateretri ventricolare e atriale (soglia di cattura espressa come $V \times 0,5$ msec, impedenza di stimolazione espressa come Ohm e soglia di rilevamento espressa come mV) all'impianto e al follow-up
- Variazione della classe funzionale NYHA (seguendo le indicazioni riportate descritte da *The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.*) all'impianto e al follow up.
- Variazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF, espressa come %), dell'IT e dell'IM all'ecocardiogramma basale e all'ecocardiogramma relativo del follow up.

3.6 Analisi statistica

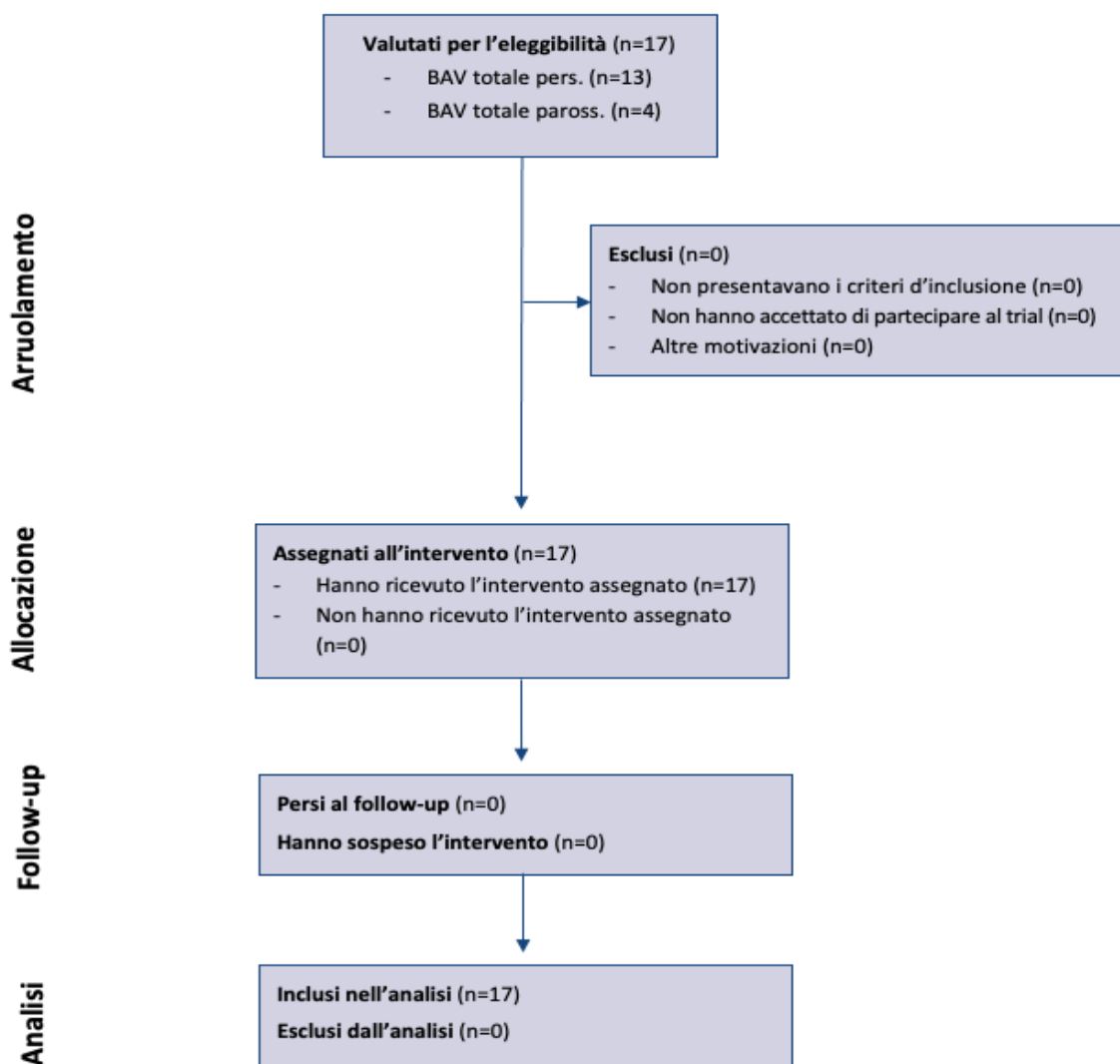
Le variabili continue con distribuzione normale sono state espresse come media +/- deviazione standard (SD) e confrontate con il T test a due code. Le variabili non normalmente distribuite sono state espresse come I quartile/mediana/III quartile. Le variabili categoriche sono state espresse in numeri assoluti e frequenza (%) e confrontati con il test del chi-quadrato o quando appropriato il test esatto di Fisher. I valori di $P < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

4. RISULTATI

4.1 Popolazione e caratteristiche basali

Sulla base dei criteri di inclusione stabiliti nel protocollo dello studio, sono stati arruolati un totale di 17 pazienti con un quadro di BAV completo post-TAVI, candidabili all'impianto LBBAP secondo le attuali raccomandazioni definite nell'ultimo consensus EHRA sulla stimolazione del sistema di conduzione (25,43). L'arruolamento si è distribuito lungo un periodo di due anni, dal febbraio 2022 al marzo 2024. Dei 17 pazienti arruolati, tutti e 17 hanno completato lo studio; infatti, nessun paziente è stato perso al follow-up; quindi, nessuno di loro è stato escluso dall'analisi statistica per mancanza di dati.

Figura 4. Diagramma di flusso

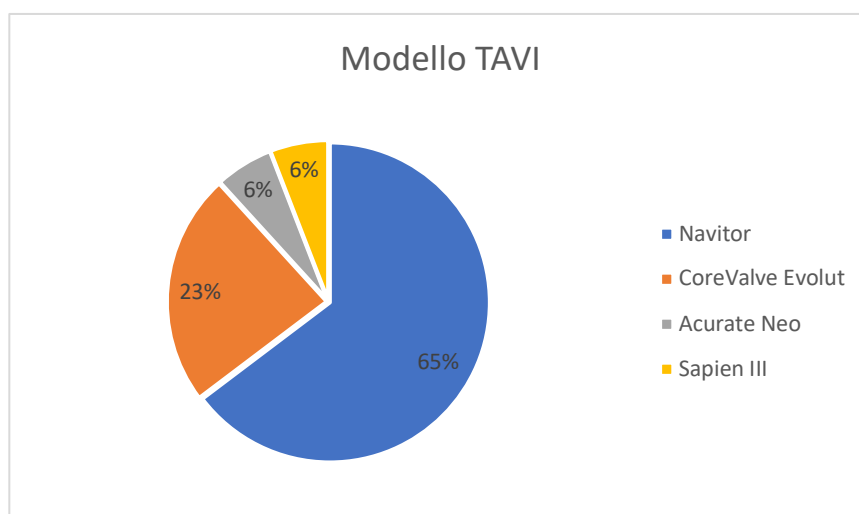


L'età media all'arruolamento dei pazienti inclusi nello studio era di 81 ± 7 anni (range 60 – 89). Dei 17 pazienti arruolati, 8 (47%) sono di sesso maschile e 9 (53%) sono di sesso femminile. Nei pazienti di sesso femminile l'età media era maggiore rispetto ai pazienti di sesso maschile (84 ± 4 vs 77 ± 8 anni, $p=0.04$), a testimonianza della maggior incidenza in età precoce e della maggior progressione di severità della stenosi aortica nel sesso maschile rispetto al sesso femminile (49).

Le caratteristiche basali della popolazione sono riportate nella **Tabella 3**. Indipendentemente dal sesso e dall'età, le principali comorbidità riscontrate sono state ipertensione (88%), diabete mellito (41%), storia di FA (29%) e CAD (24%), tutti fattori di rischio individuali per complicanze post-procedurali della TAVI. Proprio per queste comorbidità, le principali terapie farmacologiche al momento dell'impianto erano i betabloccanti (76%), terapia antiaggregante (71%), terapia diuretica (65%), e terapia anticoagulante (35%).

I 17 pazienti affetti da BAV completo inclusi nello studio sono stati tutti sottoposti a intervento di TAVI, ma sono state utilizzate differenti tipologia di valvole: la maggior parte dei pazienti (16/17, 94%) ha ricevuto una protesi autoespandibile: 4 pazienti (23%) hanno ricevuto una valvola CoreValve Evolut (Medtronic, Dublino, Irlanda), 11 (65%) una Navitor (Abbott Laboratories, Chicago Illinois, USA), 1 (6%) una Acurate Neo (Boston Scientific, Marlborough Massachusetts, USA). Un solo paziente (6%) è stato sottoposto all'impianto di una TAVI balloon-expandable (Sapien III, Irvine California, USA). La post-dilatazione è stata necessaria in 7 pazienti (41%).

Figura 5. Grafico a torta dei modelli delle protesi valvolari impiantate



I parametri ecocardiografici all'ecocardiogramma transtoracico basale hanno permesso di definire dei valori di LVEF di 56.9 ± 9.5 %, PAPs 36.4 ± 11.8 mmHg, TAPSE 25.3 ± 10.7 mm, LVESV 35.1 ± 13 ml, LVEDV 83 ± 27.8 ml, Volume dell'atrio sinistro indicizzato 41.2 ± 9.9 ml/mq. Tra i 17 pazienti, inoltre, all'ecocardiogramma è stata riscontrata la presenza di IM lieve in 13 pazienti (76%) e di IM moderata in 2 pazienti (12%), di IT lieve in 9 di loro (53%), mentre di IT moderata in 3 (18%) e in uno solo (6%) di IT severa. Alcune di queste variabili ecocardiografiche (LVEF, IT, IM) sono state successivamente rivalutate all'ecocardiogramma transtoracico al follow-up e confrontate con i dati basali.

Anche la classe funzionale NYHA è stata valutata al momento dell'impianto e poi successivamente rivalutata al follow-up. Alla valutazione basale 8 pazienti rientravano nella NYHA 1 (47%), 7 pazienti nella NYHA 2 (41%), 2 pazienti nella NYHA 3 (12%), mentre nessuno di loro nella NYHA 4.

Il tempo minimo trascorso tra l'LBBAP e il primo follow-up è stato di tre mesi. Il tempo medio, invece, è stato di 6 ± 3.7 mesi.

Tabella 3. Principali caratteristiche basali

Variabili	Basale (N=17)
Sesso maschile	8 (47%)
Sesso femminile	9 (53%)
Peso (kg)	72.6±15.9
Altezza (cm)	164.8±8.5
<i>Comorbidità</i>	
Ipertensione	15 (88%)
Diabete mellito	7 (41%)
Insufficienza renale	3 (18%)
BPCO	2 (12%)
Pregr. Ictus/TIA	0 (0%)
Storia di FA	5 (29%)
CAD	4 (24%)
PCI	1 (4%)
Pregressa CCH	2 (12%)
<i>Terapia farmacologica</i>	
Betabloccati	13 (76%)
ACE-I/ARB	5 (29%)
ARNI	0 (0%)
SGLT-2 inibitore	2 (12%)
Antialdosteronico	4 (24%)
Diuretico	11 (65%)
Antiarritmico	2 (12%)
Antiaggregante	12 (71%)
OAC	6 (35%)
<i>Dati TAVI</i>	
Protesi auto-espandibile	16 (94%)
Protesi balloon-expandable	1 (4%)
Post dilatazione	7 (41%)
<i>Disturbi di conduzione intraventricolari preesistenti</i>	
BBD	1 (4%)
BBS	3 (18%)
EAS	0 (0%)
EPS	0 (0%)

BPCO: BroncoPneumopatia Cronico Ostruttiva; TIA: Attacco Ischemico Transitorio; FA: Fibrillazione Atriale; CAD: Coronaropatia; PCI:Angioplastica coronarica; CCH: Cardiochirurgia; ACE-I: ACE-Inibitori; ARB: Sartani; ARNI: Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor; OAC: Anticoagulante orale; LVEF: Frazione di eiezione ventricolare sinistra; IM: Insufficienza Mitralica; IT: Insufficienza Tricuspidalica; PAPS: Pressione Arteriosa Polmonare sistolica; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; LVESV: Volume telesistolico

ventricolare sinistro; LVEDV: Volume telediastolico ventricolare sinistro; BBD: Blocco di Branca Destra; BBS: Blocco di Branca Sinistra; EAS: Emiblocco Anteriore Sinistro; EPS: Emiblocco Posteriore Sinistro. Le variabili categoriche sono espresse come numero (%); le variabili continue sono espresse come media \pm deviazione standard.

4.2 Dati procedurali LBBAP

I principali dati procedurali dell'intervento sono stati riportati nella **Tabella 4**. Il tempo procedurale medio è stato di 67.6 ± 14.4 min, il tempo medio in fluoroscopia di 3.7 ± 2.7 min e il DAP medio di 0.69 ± 0.38 Gy x cm², unità radiologica correlata all'esposizione che tiene conto sia dell'intensità del fascio emesso dal tubo radiogeno che della sua area. I valori di LVAT (70.6 ± 17.1 msec) e Rr¹ (48.7 ± 11.4 msec) hanno consentito di valutare il successo procedurale acuto della tecnica LBBAP.

Tabella 4. Principali dati procedurali

Variabili	LBBAP (N= 17)
Durata della procedura (min)	67.6 ± 14.4
Fluoroscopia (min)	3.7 ± 2.7
Tentativi di posizionamento	1 (1-1.2)
DAP (Gy x cm ²)	0.69 ± 0.38
Rr ¹ (msec)	48.7 ± 11.4
LVAT (msec)	70.6 ± 17.1

LBBAP: Left Bundle Branch Area Pacing; DAP: Dose Area Product; LVAT: Left Ventricular Activation Time. Le variabili continue normalmente distribuite sono espresse come media \pm deviazione standard, mentre le variabili continue non normalmente distribuite sono espresse come mediana (intervallo interquartile 25-75%).

Alla maggior parte dei pazienti (14/17, 82%) sono stati impiantati cateteri a fissazione attiva con stiletto (Solia S60, Biotronik GMBH, Berlino, Germania; Boston Scientific, Marlborough Massachusetts, USA), mentre ai restanti 3 (18%) sono stati impiantati cateteri non stilettabili (Medtronic, Minneapolis, USA).

La stimolazione bicamerale è stata utilizzata in 14 pazienti (82%), mentre quella monocamerale in 3 pazienti (18%). Come riportato nella **Tabella 5**, è stata osservata una soglia di cattura leggermente inferiore nel gruppo dei pazienti con stimolazione bicamerale (0.8 ± 0.4 vs 1.1 ± 0.7 V x 0.5 msec), ma non statisticamente significativa, così come anche il sensing (9.7 ± 4.7 vs 12.4 ± 9.8 mV, $p=0.68$), mentre l'impedenza è risultata significativamente ridotta nei pazienti con stimolazione monocamerale (735.1 ± 227 vs 433 ± 101.6 Ohm, $p=0.008$). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi per i valori di LVAT (69.7 ± 19.8 vs 74 ± 11.5 msec, $p=0.64$) e Rr^1 (49.6 ± 12.2 vs 45.7 ± 3.8 msec, $p=0.37$), il che permette di confermare la corretta riuscita della procedura in tutti i sottotipi di impianto.

Tabella 5. Confronto tra stimolazione bicamerale e monocamerale

Variabili	Bicamerale (N=14)	Monocamerale (N=3)	P value
Sensing (mV)	9.7 ± 4.7	12.4 ± 9.8	0.68
Impedenza (Ohm)	735.1 ± 227	433 ± 101.6	0.008
Soglia (V x 0.5msec)	0.8 ± 0.4	1.1 ± 0.7	0.55
LVAT (msec)	69.7 ± 19.8	74 ± 11.5	0.64
Rr^1 (msec)	49.6 ± 12.2	45.7 ± 3.8	0.37

LVAT: *Left Ventricular Activation Time*. Le variabili sono espresse come media \pm deviazione standard.

4.3 Endpoint

Il follow-up medio è stato di 6 ± 3.7 mesi. L'endpoint primario di efficacia (successo procedurale) è stato raggiunto in tutti i pazienti.

I parametri elettrici all'impianto e al follow-up, identificati come endpoint secondario di efficacia, sono illustrati nella **Tabella 6**. È stata osservata una riduzione della soglia di cattura significativa al follow-up (0.9 ± 0.4 vs 0.5 ± 0.1 V x 0.5 msec, $p=0.001$) che definisce un ottenimento di ottimali valori elettrici. L'impedenza è risultata più ridotta ai follow-up rispetto alla misurazione intraoperatoria, come atteso per la differente modalità di misurazione

(681.8±245.9 vs 415.9±64.7 Ohm, p<0.001). L'incremento del valore di sensing al follow-up non è risultata statisticamente significativa (10.6±4.9 vs 12.9±6.1 mV, p= 0.07).

Tabella 6. Parametri elettrici all'impianto e al follow-up

Variabili	Impianto (N= 17)	Follow-up (N=17)	P value
Sensing (mV)	10.6±4.9	12.9±6.1	0.07
Impedenza (Ohm)	681.8±245.9	415.9±64.7	<0.001
Soglia (V x 0.5msec)	0.9±0.4	0.5±0.1	0.001

Le variabili sono espresse come media ± deviazione standard.

Nella **Tabella 7** sono riportati i dati relativi all'endpoint primario di sicurezza dello studio, ovvero la valutazione del numero di complicanze periprocedurali e al follow-up correlate all'impianto LBBAP. Appena successivamente all'intervento e durante tutto il follow-up, all'interno della popolazione non si sono registrate morti o complicanze correlate all'LBBAP, in particolare: necessità di revisioni. Infezioni/decubiti di tasca, dislocazioni di elettrocateri, alterazioni delle soglie di impianto. L'unica complicanza che è stata osservata è stata l'insorgenza di un ematoma di tasca periprocedurale.

Tabella 7. Complicanze periprocedurali e al follow-up

Evento	Periprocedurali	Follow-up
Necessità di revisione	0 (0%)	0 (0%)
Ematoma di tasca	1 (6%)	0 (0%)
Infezione/decubito di tasca	0 (0%)	0 (0%)
Dislocazione di elettrocateri/i	0 (0%)	0 (0%)
Alterazione delle soglie di impianto	0 (0%)	0 (0%)
Altro	0 (0%)	0 (0%)
Morte	0 (0%)	0 (0%)

Le variabili categoriche sono espresse come numero (%).

La durata del QRS è stata valutata confrontando il valore basale pre-impianto e quello stimolato, notando come tale durata fosse significativamente più breve (152±23 vs 116±25 msec,

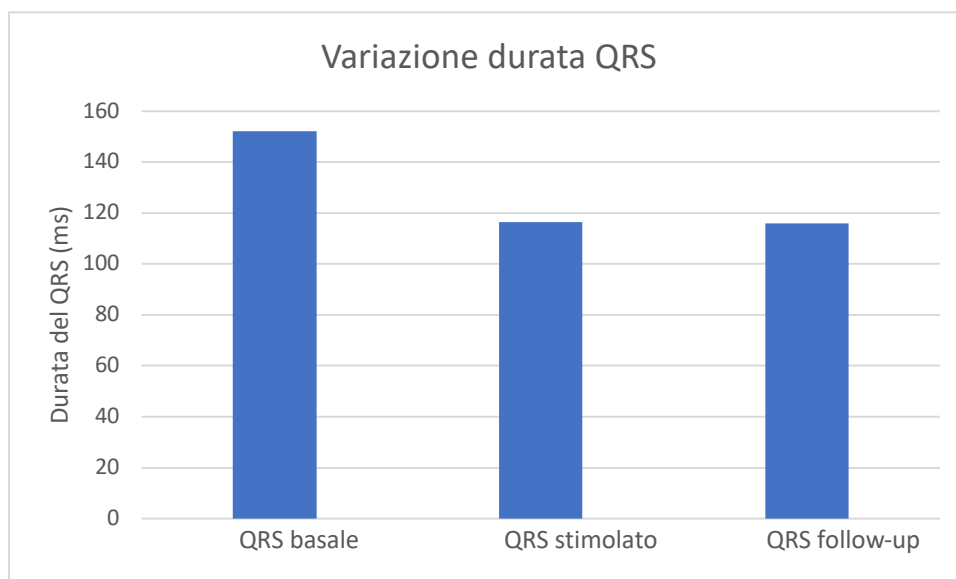
p<0.001). La durata del QRS al follow-up si è mantenuta molto vicina ai valori ottenuti al QRS stimolato post-procedura, difatti la riduzione della durata si è mantenuta statisticamente significativa anche facendo il confronto tra QRS basale e al follow-up (152±23 vs 116±23 msec, p<0.001). Il dato è rappresentato in **Figura 6**.

Tabella 8. Confronto tra QRS basale, stimolato e al follow-up

Variabili	QRS basale	QRS stimolato*	Follow-up**	P value
Durata QRS (msec)	152±23	116±25	116±23	*<0.001 **<0.001

Le variabili sono espresse come media ± deviazione standard. *p value riguardo al basale e stimolato **p value riguardo al basale e follow-up.

Figura 6. Istogramma rappresentante la variazione della durata del QRS



Inoltre, sono stati analizzati endpoint secondari (classe funzionale NYHA, valori di LVEF, severità della IT e IM) della coorte al baseline e la loro variazione al follow-up. I risultati descritti sono riportati nella **Tabella 9**. Per quanto riguarda la modificazione della classe NYHA è stato utilizzato il Fisher Exact Probability Test che ha permesso di ottenere un risultato statisticamente significativo (p=0.03). Il dato è rappresentato in **Figura 7**. Per quanto riguarda

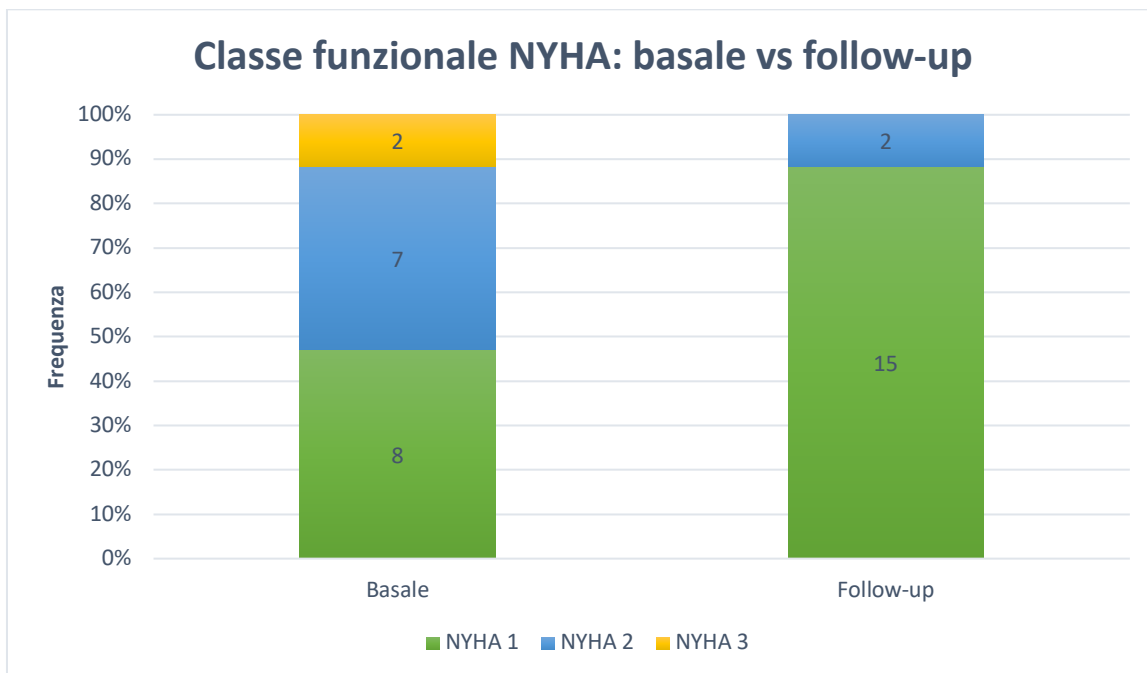
i dati relativi alla variazione della severità dell'IM e IT tra basale e follow-up non sono stati ottenuti dei risultati statisticamente significativi. Anche per i dati di modificazione della LVEF tra basale e follow-up è stato osservato un lieve miglioramento della stessa, ma non statisticamente significativa (56.9 ± 9.5 vs 58.2 ± 6.4 %, $p=0.56$).

Tabella 9. Endpoint secondari

Variabili	Basale (N= 17)	Follow-up (N=17)	P value
Classe funzionale NYHA	NYHA 1 (N=8) NYHA 2 (N=7) NYHA 3 (N=2) NYHA 4 (N=0)	NYHA 1 (N=15) NYHA 2 (N=2) NYHA 3 (N=0) NYHA 4 (N=0)	0.03
IM	IM assente (N=2) IM lieve (N=13) IM moderata (N=2) IM severa (N=0)	IM assente (N=0) IM lieve (N=14) IM moderata (N=3) IM severa (N=0)	0.65
IT	IT assente (N=4) IT lieve (N=9) IT moderata (N=3) IT severa (N=1)	IT assente (N=4) IT lieve (N=12) IT moderata (N=1) IT severa (N=0)	0.57
LVEF (%)	56.9 ± 9.5	58.2 ± 6.4	0.56

NYHA: New York Heart Association; IM: Insufficienza Mitralica; IT: Insufficienza tricuspidalica; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction. Le variabili categoriche sono espresse come numero (%); le variabili continue sono espresse come media \pm deviazione standard.

Figura 7. Grafico di confronto classe NYHA



5. DISCUSSIONE

L'intervento TAVI è un trattamento consolidato per i pazienti con stenosi aortica che presentano un rischio moderato-alto per la chirurgia cardiaca tradizionale (50) (51) (52). Nonostante i progressi tecnologici e i continui miglioramenti delle tecniche procedurali disponibili, una percentuale considerevole di pazienti va ancora incontro a complicanze. La complicanza aritmica più frequente è rappresentata dal BAV completo persistente, che si verifica nel 3-26% dei pazienti sottoposti a TAVI e richiede una stimolazione permanente (53). I principali fattori di rischio per lo sviluppo di AVB sono dipendenti dal paziente, nonché anatomici e procedurali; tuttavia, la conduzione atrioventricolare e intraventricolare può essere già compromessa nella SA a causa dell'estesa calcificazione dell'apparato valvolare che si estende nel fascio di His penetrante (HB) e nel ramo prossimale sinistro del fascio (LBB) e può essere aggravata dalla TAVI a causa dell'infiltrazione di ulteriori detriti calcifici nel sistema di conduzione del cuore. Le attuali linee guida europee raccomandano l'osservazione per 1-2 giorni prima di impiantare un pacemaker permanente per il BAV post-TAVI. Tuttavia, non vengono fornite raccomandazioni specifiche sulle modalità o sui dispositivi di stimolazione preferiti. In una percentuale non trascurabile di pazienti, è noto che la stimolazione destra cardiaca tradizionale (RVP) può indurre disfunzione ventricolare (54)(55)(56)(57). La CRT con stimolazione biventricolare (58)(59) e la CSP (60)(35) sono entrambe modalità di stimolazione accettate per prevenire la PICM (53).

Purtroppo, ad oggi la casistica di utilizzo della tecnica LBBAP nei pazienti con BAV di III grado post-TAVI è ancora molto ridotta. Come già citato in precedenza, solamente tre studi sono stati pubblicati in merito al tentativo di impianto LBBAP post-TAVI: quello di *Vela Martin et al.*, che ha riportato un alto tasso di successo, ma in una serie di 20 pazienti con vari disturbi della conduzione (non solo BAV di III grado) dopo TAVI (39); quello di *Shah et al.*, nel quale è stata eseguita una revisione sistematica per questa tecnica, ottenendo dei dati di efficacia molto interessanti (40); infine, il recente studio LATVIA di *Dell'Era et al.*, in cui è stato eseguito un confronto con la tecnica tradizionale RVP (50).

Sulla base dell'esperienza pregressa e dei suoi promettenti risultati, che già ne suggerivano una certa efficacia, è stato condotto uno studio monocentrico prospettico osservazionale finalizzato a verificare i risultati di sicurezza e fattibilità di LBBAP in pazienti con BAV completo insorto

dopo TAVI. Sono stati valutati differenti aspetti della tecnica d'impianto LBBAP, tra cui il successo procedurale acuto e il tasso di complicanze periprocedurali e al follow-up, come endpoint primari rispettivamente di efficacia e sicurezza. Vari parametri sono stati inoltre analizzati come endpoint secondari di efficacia, tra i quali si annoverano: i parametri degli elettrocatereteri impiantati (quali sensing, soglia di cattura e impedenza, valutandone il mantenimento a livelli adeguati nel tempo con il follow-up), la variazione della durata del QRS (importante fattore predittivo di miglioramento della conduzione elettrica cardiaca), le modificazioni di LVEF, di severità della IT e IM, e della classe funzionale NYHA (predittori di mortalità nei pazienti con BAV).

Il successo procedurale di LBBAP si è dimostrato del 100% in questa casistica osservazionale monocentrica, anche applicando i rigorosi criteri di valutazione raccomandati da EHRA (25,43–48). Il tempo procedurale medio è risultato breve, anche se probabilmente lievemente maggiore rispetto alla tecnica procedurale convenzionale RVP (50).

L'altro dato fondamentale osservato è quello in merito alla sicurezza della procedura LBBAP. Come riportato nella **Tabella 7**, solamente 1 dei 17 pazienti sottoposti a LBBAP ha sviluppato una delle complicanze periprocedurali possibili, mentre al follow-up nessuno dei pazienti ha presentato alcun tipo di complicanza. È interessante notare come l'unica complicanza periprocedurale osservata (un ematoma di tasca gestito in maniera conservativa), oltre ad essere una complicanza che tipicamente non si associa ad esiti sfavorevoli, non sia legata alla specifica tecnica d'esecuzione dell'intervento, ma risulti essere una problematica legata all'invasività delle procedure interventistiche di posizionamento di qualsiasi pacemaker, specie in pazienti in trattamento antiaggregante o anticoagulante (il che è pressoché la norma nei pazienti che ricevono TAVI). Questi dati permettono di confermare l'elevato profilo di sicurezza di LBBAP in questa specifica popolazione di pazienti, presentando dei tassi di complicanze periprocedurali e al follow-up molto bassi, coerenti con quanto osservato anche nello studio osservazione multicentrico comparativo LATVIA (50).

Un risultato ottimale osservato in questo studio è stato una durata del QRS stimolato dopo l'impianto LBBAP significativamente più breve rispetto al basale, che si è mantenuta anche al follow-up, fornendo un'attivazione ventricolare elettromeccanica migliore e più fisiologica. Un accorciamento del QRS di questo tipo è clinicamente rilevante, essendo espressione di una più

rapida attivazione elettromeccanica biventricolare; infatti, precedenti studi sull'impianto di pacemaker permanente in pazienti con BAV hanno dimostrato che la riduzione della durata del QRS è associata ad outcome clinici migliori (61,62).

Il mantenimento di una riduzione importante del QRS al follow-up è strettamente correlato al raggiungimento di parametri elettrici adeguati degli elettrocateri all'impianto e al follow-up, clinicamente paragonabili a quelli osservati in altri studi per la stimolazione miocardica convenzionale (50). Il sensing ventricolare si è mantenuto ottimale anche al follow-up, come la soglia ventricolare (addirittura migliorata dopo la fase acuta dell'impianto); i valori di impedenza sono compatibili con una corretta elettrostimolazione cardiaca unipolare. Questa osservazione, in linea con le precedenti pubblicazioni con LBBAP in contesti differenti, rende vantaggioso il pacing di branca a confronto con altre metodiche di elettrostimolazione (HBP e CRT biventricolare, che richiedono maggiore energia e consumo di batteria).

La durata procedurale è compatibile con l'impiego routinario della tecnica in un laboratorio di elettrofisiologia: come riportato nello studio LATVIA (50), il lieve aumento della durata procedurale con LBBAP rispetto a RVP, senza un aumento significativo della fluoroscopia, è controbilanciato dai parametri elettrici ottimali osservati sia acutamente, durante l'impianto, sia mantenuti durante il follow-up. La possibilità di stimolare il sistema di conduzione rispetto al pacing miocardico convenzionale, inoltre, assicura una rapida diffusione del potenziale d'azione nel cuore e, quindi, una sincrona e più fisiologica depolarizzazione e contrazione dei ventricoli (35,63–65). Rispetto al CSP "tradizionale", che stimola il fascio di His ed è gravato da parametri elettrici non ottimali, con un tasso moderatamente alto di fallimento procedurale e un rischio significativo di aumento della soglia di cattura durante il follow-up, la LBBAP sembra determinare una contrazione ventricolare sincrona con parametri elettrici ottimali (66–68).

A giustificare la rilevanza clinica dell'impianto LBBAP, sono stati confrontati, come endpoint secondari di efficacia, la modificazione tra basale e follow-up della classe NYHA, della LVEF e della severità di IM e IT. La classe NYHA è stata utilizzata per valutare la gravità dei sintomi e la limitazione funzionale nei pazienti inclusi nello studio, in quanto, pur non essendo specifica per i pazienti con BAV completo, può fornire informazioni utili sullo stato clinico generale del paziente. La modificazione della classe funzionale NYHA, attraverso il Fisher Exact Probability Test, si è dimostrata statisticamente significativa ($p=0.03$). All'impianto, infatti, 8

pazienti erano in classe NYHA 1, 7 pazienti in classe NYHA 2 e 2 pazienti in classe NYHA 3; al follow-up, invece, 15 pazienti su 17 (88%) erano in classe NYHA 1 e i restanti 2 (12%) in classe NYHA 2. Questo miglioramento dopo l'intervento LBBAP può essere sicuramente giustificato, oltre che dall'intervento TAVI che permette di sostituire la valvola aortica stenotica, dal miglioramento della sincronizzazione ventricolare; infatti, la LBBAP ripristina una conduzione più fisiologica rispetto alla stimolazione tradizionale all'apice del ventricolo destro (50). Questo comporta a sua volta un miglioramento dell'output cardiaco e previene un rimodellamento cardiaco patologico, tutti fattori che contribuiscono a ridurre i sintomi di insufficienza cardiaca e a migliorare la capacità funzionale del paziente. Non sono risultati significativi, invece, al fine degli obiettivi preposti dallo studio, la modificazione del valore medio di LVEF e la modificazione di severità della IM e IT. Tuttavia, il fatto che la LVEF non si sia ridotta, ma lievemente incrementata, passando da 56.9 ± 9.5 % al basale a 58.2 ± 6.4 al follow-up, ha una certa importanza clinica nel riconoscere come la LBBAP minimizzi il rischio di PICM rispetto alla RVP, in cui invece al follow-up i valori di LVEF tendono a ridursi (69).

A causa del ridotto numero di pazienti arruolati in questo studio, i risultati non possono essere generalizzati, specie per centri a più bassa esperienza e volume procedurale nei quali le complessità specifiche potrebbero essere più difficili da superare. Il fallimento dell'impianto LBBAP è stato descritto in passato come più frequente nei pazienti con scompenso cardiaco, dilatazione del ventricolo sinistro e QRS largo, categoria poco rappresentata in questo studio (36,37,70). Riguardo il basso tasso di complicanze osservato, i follow-up a lungo termine e gli studi prospettici più ampi potrebbero consentire di registrare complicanze osservabili solo a grande distanza dalla procedura (infezioni del sistema, malfunzione/frattura di elettrodi, deplezione precoce della batteria, ecc.).

6. CONCLUSIONI

In conclusione, i risultati di questo studio prospettico osservazionale mostrano come la LBBAP si sia rivelata essere una tecnica di stimolazione fattibile e sicura nei pazienti che sviluppano BAV completo post-TAVI. Questi risultati incoraggiano l'adozione di LBBAP per trattare in modo ottimale i pazienti che sviluppano BAV post-TAVI, poiché questa popolazione di solito presenta un alto tasso di pacing ventricolare, il quale comporta un rischio maggiore di sviluppare PICM.

Poiché il numero di pazienti arruolati è stato piuttosto esiguo, i risultati dovrebbero essere considerati esplorativi, ma, considerati i risultati promettenti, meritevoli di approfondimento attraverso studi clinici prospettici di dimensioni più ampie. Un follow-up esteso potrebbe chiarire se il beneficio osservato nella durata del QRS possa tradursi in una riduzione clinicamente rilevante della PICM, della disfunzione ventricolare, dello sviluppo di scompenso cardiaco e conseguentemente dell'ospedalizzazione e della mortalità.

Studi di confronto con altre strategie di pacing (pacing miocardico convenzionale, stimolazione CRT biventricolare) saranno utili per individuare il miglior approccio antibradicardico.

BIBLIOGRAFIA

1. Hibino M, Pandey AK, Hibino H, Verma R, Aune D, Yanagawa B, et al. Mortality trends of aortic stenosis in high-income countries from 2000 to 2020. *Heart*. 2023 Sep 13;109(19):1473–8.
2. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006–8.
3. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597–607.
4. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 7;67(22):2565–74.
5. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1790–8.
6. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26;65(20):2184–94.
7. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019 Oct 7;40(38):3143–53.
8. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996 May;19(5):747–51.

9. Kastor JA. Atrioventricular block (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Mar 13;292(11):572–4.
10. Narula OS. Wenckebach type I and type II atrioventricular block (revisited). *Cardiovasc Clin*. 1974;6(1):137–67.
11. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 27;51(21):e1-62.
12. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2007 Sep;28(18):2256–95.
13. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC, Palileo E, Swiryn S, Bauernfeind R, et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation*. 1981 May;63(5):1043–9.
14. Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. *Circulation*. 1974 Apr;49(4):638–46.
15. Gallastegui J, Hariman RJ. Indications for intracardiac electrophysiologic studies in patients with atrioventricular and intraventricular blocks not associated with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1987 Apr;75(4 Pt 2):III103-9.

16. Hayden GE, Brady WJ, Pollack M, Harrigan RA. Electrocardiographic manifestations: diagnosis of atrioventricular block in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2004 Jan;26(1):95–106.
17. Glikson M, Hayes DL, Nishimura RA. Newer clinical applications of pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997 Oct;8(10):1190–203.
18. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014 Aug 21;371(8):744–56.
19. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017 Jun 20;135(25):e1159–95.
20. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
21. van Rosendaal PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *Eur Heart J.* 2018 Jun 1;39(21):2003–13.
22. Merchant FM, Mittal S. Pacing induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020 Jan;31(1):286–92.
23. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 22;71(20):2319–30.
24. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, Sharma PS, Huang W, Lustgarten DL, et al. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. *Europace.* 2018 Nov 1;20(11):1819–26.

25. Burri H, Jastrzebski M, Cano Ó, Čurila K, de Pooter J, Huang W, et al. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: executive summary. Endorsed by the Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS) and Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace*. 2023 Apr 15;25(4):1237–48.
26. Ali N, Keene D, Arnold A, Shun-Shin M, Whinnett ZI, Afzal Sohaib SM. His Bundle Pacing: A New Frontier in the Treatment of Heart Failure. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018 Jun;7(2):103–10.
27. Tokavanich N, Prasitlunkum N, Mongkonsritragoon W, Trongtorsak A, Cheungpasitporn W, Chokesuwattanaskul R. QRS area as a predictor of cardiac resynchronization therapy response: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022 Mar;45(3):393–400.
28. Vijayaraman P, Cano Ó, Koruth JS, Subzposh FA, Nanda S, Pugliese J, et al. His-Purkinje Conduction System Pacing Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Feasibility and Safety. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Jun;6(6):649–57.
29. De Pooter J, Gauthey A, Calle S, Noel A, Kefer J, Marchandise S, et al. Feasibility of His-bundle pacing in patients with conduction disorders following transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Apr;31(4):813–21.
30. Lewis NDH, Cheung CC. Left Bundle Branch Area Pacing Leading the Way: Emerging Trends in Cardiac Pacing. *Can J Cardiol*. 2024 Mar 13;
31. Chung MK, Patton KK, Lau CP, Dal Forno ARJ, Al-Khatib SM, Arora V, et al. 2023 HRS/APHRS/LAHRS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm*. 2023 Sep;20(9):e17–91.
32. Ponnusamy SS, Arora V, Namboodiri N, Kumar V, Kapoor A, Vijayaraman P. Left bundle branch pacing: A comprehensive review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Sep;31(9):2462–73.

33. Jastrzębski M, Kielbasa G, Cano O, Curila K, Heckman L, De Pooter J, et al. Left bundle branch area pacing outcomes: the multicentre European MELOS study. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):4161–73.
34. Vijayaraman P, Sharma PS, Cano Ó, Ponnusamy SS, Herweg B, Zanon F, et al. Comparison of Left Bundle Branch Area Pacing and Biventricular Pacing in Candidates for Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jul 18;82(3):228–41.
35. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Plebani L, et al. Prevention of Ventricular Desynchronization by Permanent Para-Hisian Pacing After Atrioventricular Node Ablation in Chronic Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May;47(10):1938–45.
36. Jastrzębski M, Kielbasa G, Cano O, Curila K, Heckman L, De Pooter J, et al. Left bundle branch area pacing outcomes: the multicentre European MELOS study. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):4161–73.
37. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, Sharma PS, Naperkowski A, Subshosh FA, et al. Left Bundle Branch Area Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 Feb;7(2):135–47.
38. Palmisano P, Ziacchi M, Dell’Era G, Donateo P, Ammendola E, Coluccia G, et al. Rate and nature of complications of conduction system pacing compared with right ventricular pacing: Results of a propensity score-matched analysis from a multicenter registry. *Heart Rhythm*. 2023 Jul;20(7):984–91.
39. Vela Martin P, Arellano Serrano C, Castro Urda V, Garcia Rodriguez D, Hernandez Terciado F, Garcia-Izquierdo E, et al. Left bundle branch pacing after transcatheter aortic valve implantation. Initial experience of a center. *Eur Heart J*. 2022 Oct 3;43(Supplement_2).
40. Shah K, Williamson BD, Kutinsky I, Bhardwaj R, Contractor T, Turagam MK, et al. Conduction system pacing in prosthetic heart valves. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2022 Apr 25;

41. Lemos PA, Saia F, Mariani J, Marrozzini C, Filho AE, Kajita LJ, et al. Residual aortic regurgitation is a major determinant of late mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 2012 May 31;157(2):288–9.
42. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12;43(7):561–632.
43. Burri H, Starck C, Auricchio A, Biffi M, Burri M, D’Avila A, et al. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace.* 2021 Jul 18;23(7):983–1008.
44. Huang W, Chen X, Su L, Wu S, Xia X, Vijayaraman P. A beginner’s guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm.* 2019 Dec;16(12):1791–6.
45. Zhang J, Sheng X, Pan Y, Wang M, Fu G. Electrophysiological Insights into Three Modalities of Left Bundle Branch Area Pacing in Patients Indicated for Pacing Therapy. *Int Heart J.* 2021 Jan 30;62(1):78–86.
46. Wu S, Chen X, Wang S, Xu L, Xiao F, Huang Z, et al. Evaluation of the Criteria to Distinguish Left Bundle Branch Pacing From Left Ventricular Septal Pacing. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021 Sep;7(9):1166–77.
47. Zhang S, Zhou X, Gold MR. Left Bundle Branch Pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Dec;74(24):3039–49.
48. Jastrzębski M, Burri H, Kielbasa G, Curila K, Moskal P, Bednarek A, et al. The V6-V1 interpeak interval: a novel criterion for the diagnosis of left bundle branch capture. *EP Europace.* 2022 Jan 4;24(1):40–7.
49. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc.* 2018 Apr;93(4):488–508.

50. Dell’Era G, Baroni M, Frontera A, Ghiglieno C, Carbonaro M, Penela Maceda D, et al. Left bundle branch area versus conventional pacing after transcatheter valve implant for aortic stenosis: the LATVIA study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2024 Apr 2;
51. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561–632.
52. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Aug;162(2):e183–353.
53. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021 Sep 14;42(35):3427–520.
54. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, 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 Jun 17;107(23):2932–7.
55. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov;44(9):1883–8.
56. Tayal B, Frøelund P, Sogaard P, Riahi S, Polcwiartek C, Atwater BD, et al. Incidence of heart failure after pacemaker implantation: a nationwide Danish Registry-based follow-up study. *Eur Heart J*. 2019 Nov 21;40(44):3641–8.
57. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, Gumber D, Kwon DH, Rickard JW, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm*. 2016 Dec;13(12):2272–8.

58. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2013 Apr 25;368(17):1585–93.
59. Yu CM, Chan JYS, Zhang Q, Omar R, Yip GWK, Hussin A, et al. Biventricular Pacing in Patients with Bradycardia and Normal Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2009 Nov 26;361(22):2123–34.
60. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, Direct His-Bundle Pacing. *Circulation*. 2000 Feb 29;101(8):869–77.
61. Appert L, Menet A, Altes A, Ennezat PV, Bardet-Bouchery H, Binda C, et al. Clinical Significance of Electromechanical Dyssynchrony and QRS Narrowing in Patients With Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy. *Can J Cardiol*. 2019 Jan;35(1):27–34.
62. Jastrzebski M, Baranchuk A, Fijorek K, Kisiel R, Kukla P, Sondej T, et al. Cardiac resynchronization therapy-induced acute shortening of QRS duration predicts long-term mortality only in patients with left bundle branch block. *Europace*. 2019 Feb 1;21(2):281–9.
63. Coluccia G, Vitale E, Corallo S, Aste M, Odaglia F, Donateo P, et al. Additional benefits of nonconventional modalities of cardiac resynchronization therapy using His bundle pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Mar;31(3):647–57.
64. Grieco D, Bressi E, Curila K, Padala SK, Sedlacek K, Kron J, et al. Impact of His bundle pacing on right ventricular performance in patients undergoing permanent pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021 Jun;44(6):986–94.
65. Michalik J, Dabrowska-Kugacka A, Kosmalska K, Moroz R, Kot A, Lewicka E, et al. Hemodynamic Effects of Permanent His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing Assessed by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 8;18(21).

66. Bruno F, Munoz Pousa I, Saia F, Vaira MP, Baldi E, Leone PP, et al. Impact of Right Ventricular Pacing in Patients With TAVR Undergoing Permanent Pacemaker Implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023 May 8;16(9):1081–91.
67. Tsushima T, Al-Kindi S, Palma Dallan LA, Fares A, Yoon SH, Wheat HL, et al. Clinical impact of right ventricular pacing burden in patients with post-transcatheter aortic valve replacement permanent pacemaker implantation. *Europace.* 2023 Apr 15;25(4):1441–50.
68. Hou X, Qian Z, Wang Y, Qiu Y, Chen X, Jiang H, et al. Feasibility and cardiac synchrony of permanent left bundle branch pacing through the interventricular septum. *Europace.* 2019 Nov 1;21(11):1694–702.
69. Li X, Zhang J, Qiu C, Wang Z, Li H, Pang K, et al. Clinical Outcomes in Patients With Left Bundle Branch Area Pacing vs. Right Ventricular Pacing for Atrioventricular Block. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:685253.
70. Padala SK, Master VM, Terricabras M, Chiocchini A, Garg A, Kron J, et al. Initial Experience, Safety, and Feasibility of Left Bundle Branch Area Pacing: A Multicenter Prospective Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020 Dec;6(14):1773–82.

RINGRAZIAMENTI

Al termine di questo elaborato, desidero esprimere la mia più sincera gratitudine a tutti coloro che hanno reso possibile la realizzazione di questa tesi di laurea.

In primo luogo, un sentito ringraziamento va al mio Relatore, il Prof. Giuseppe Patti, per il suo supporto, la sua professionalità e la sua costante disponibilità, fondamentali per il mio percorso formativo didattico e per aver fatto crescere in me l'interesse per la cardiologia. La sua guida e i suoi preziosi consigli sono certo mi saranno utili nel prossimo futuro. A tal proposito, desidero anche esprimere la mia più profonda gratitudine al Dott. Gabriele Dell'Era, per il suo inestimabile aiuto e pazienza durante il mio percorso di tesi. La sua competenza, il suo entusiasmo e la sua passione sono stati per me di grande sostegno e da esempio. Grazie. Un sincero ringraziamento va anche al Dott. Carmine Romano. Grazie, Carmine, per avermi dedicato parte del tuo tempo e per i tuoi suggerimenti mai banali.

Grazie mamma e papà, o meglio Grazie Doc e Pinu, per la vostra pazienza (soprattutto), per il vostro amore e supporto incondizionato, ma anche per i vostri "mazzi", che mi hanno fatto crescere e maturare. La vostra dedizione, il vostro sacrificio e il vostro affetto sono sempre stati la mia forza e il mio esempio da seguire. Grazie per avermi sempre lasciato libero di poter prendere le mie decisioni, aiutandomi e ascoltandomi senza mai farmi sentire "obbligato" a far qualcosa. Grazie, Doc e Pinu, per aver sempre creduto in me e per avermi insegnato i valori fondamentali che mi hanno reso l'uomo che sono oggi e il medico che diventerò.

Grazie anche a Lollo, mio fratello e mio migliore amico. Sai meglio di me che abbiamo sempre parlato poco l'uno con l'altro, ma ci siamo sempre capiti subito. Sei sempre stato il mio principale modello e punto di riferimento da quando eravamo piccoli, da quando tu eri il "Boveri" forte a tennis ed eri quello più bravo anche a scuola (in realtà lo eri solo per la nonna Isa). Sono orgoglioso di averti come fratello e sono fiero del professionista, ma prima di tutto della persona, che sei diventato. Negli ultimi anni le nostre strade si sono inevitabilmente divise e saranno sempre meno le volte che ti potrò battere a tennis o padel (per tua fortuna), ma sappi che, insieme al nonno Sandro, rimarrete sempre le due persone più importanti della mia vita.

Ai miei nonni, che avrei tanto voluto fossero a festeggiare questo traguardo insieme a me, e alle mie "zie" Angela e Paola per essere sempre state le mie tifose numero uno, per le innumerevoli risate e per l'affetto che non mi avete mai fatto mancare.

A Camilla, la persona che più di ogni altra è stata al mio fianco in ogni momento di questi ultimi sei anni. È successo tutto così, forse un po' per caso, o forse no. Sicuramente da quando ti ho conosciuta è diventato tutto più bello: crescere insieme, ridere insieme, impazzire sui libri e migliorarsi l'un l'altro insieme, ma soprattutto vivere i momenti più importanti della nostra vita sempre insieme, nel bene o nel male. Grazie per avermi reso più responsabile, più organizzato (forse, "ordinato" mi sembrava eccessivo), ma grazie principalmente per essere sempre stata al mio fianco, per il tuo essere buona e altruista mettendo sempre l'amore e la gentilezza al primo posto. Grazie per avermi sempre spinto a credere nell'impossibile: ricambierò tutto ciò che mi hai dato. Cercherò sempre di farti sentire speciale ed amata, per farti brillare ogni giorno di più. Ti prometto che sarò lì a ridere con te ogni volta che sarai felice, e la tua roccia quando avrai bisogno di sostegno.

Un ringraziamento di cuore va ai miei compagni di studio, che in questi sei lunghi anni di "remate" sono diventati dei veri e propri fratelli. Ne abbiamo combinate tante insieme: maratone di studio, crisi per troppa caffeina, notti insonni, ma anche risate, scherzi e ricordi davvero indimenticabili. Ringrazio dei tre principalmente Lorenzo per avere condiviso con me fino alla fine la fede calcistica in questi anni purtroppo molto duri, ma sono sicuro avremo modo di rifarci alla faccia dei due "gufi". Grazie, perché la vostra compagnia ha reso più leggeri anche i giorni più pesanti. Sono sicuro che raggiungerete tutti i successi che vi meritate e che sarete degli ottimi colleghi, ma prima di tutto degli amici sinceri. NMM.

Grazie anche a tutto il resto di San Baudolino: Auro, Ludo e Jas. Grazie per aver reso questi anni un'avventura meravigliosa: senza di voi non sarebbe stato lo stesso. Siamo partiti come semplici compagni di corso e siamo diventati una seconda famiglia. Anche se le nostre strade potranno divergere, resterete sempre speciali per me e vi prometto che anche per le future cene "il vino lo porta Bove".

Grazie a tutta DetteSale, da sempre. Grazie per esserci sempre stati, per essere sempre stati pronti a condividere una pizza o una birra da Woody dopo sessioni di studio pesanti e per non avermi insultato troppo per tutti i miei "stasera non ci sono, che studio". Tutti i Nobel che abbiamo vinto in questi anni grazie alle nostre plurime professioni non saranno mai dimenticati. Grazie a Omar, Diego, Nicolò, Talbi, Alessio e Filippo, amici fraterni che non mi hanno mai fatto mancare la loro presenza. Vi voglio davvero bene.

P.S.: Grazie anche al Comune di Alessandria per avermi evitato 36 multe, una per ogni esame. Da oggi il "parcheggio" vicino al Caffè Post sarà più libero.