



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI E
SANITÀ PUBBLICA - DSCTV

DIRETTORE: CH.^{MA} PROF.SSA CRISTINA BASSO

U.O.C. CARDIOLOGIA

DIRETTORE: CH.^{MO} PROF. DOMENICO CORRADO

TESI DI LAUREA

Efficacia e sicurezza del defibrillatore sottocutaneo nella
cardiomiopatia aritmogena: uno studio di coorte multicentrico

RELATORE: Chiar.^{mo} Prof. Federico Migliore

CORRELATORE: Dott. Raimondo Pittorru

LAUREANDA: Marta Metra

Anno Accademico 2025-2026

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUZIONE.....	3
1.1 Le cardiomiopatie	3
1.1.1 Definizioni e classificazioni	3
1.1.2. Le linee guida ESC 2023 sulle cardiomiopatie	7
1.1.3 La classificazione di Padova: presupposti fisiopatologici	11
1.1.4 La classificazione di Padova: definizione e categorie	13
1.2 La cardiomiopatia aritmogena.....	17
1.2.1. Definizione.....	17
1.2.2. Cause	18
1.2.3 Epidemiologia	20
1.2.4. Clinica	20
1.2.5. Diagnosi	22
1.2.6. Alterazioni diagnostiche per CA	27
1.2.7. Storia naturale della CA	33
1.2.8. La stratificazione del rischio aritmico	33
1.2.9. Stile di vita e terapia antiaritmica.....	37
1.2.10. La terapia transcateretere	38
1.2.11. Indicazioni ai defibrillatori impiantabili	39
1.3. I nuovi defibrillatori impiantabili.....	41
1.3.1 Il defibrillatore sottocutaneo	41
1.3.2. ICD extravascolare.....	50
1.3.3. Sviluppi futuri	53
2. SCOPO DELLO STUDIO	55
3. METODI	55
3.1. Pazienti.....	55
3.3. Definizione degli eventi	56
3.4. Analisi statistica	57

4. RISULTATI	58
4.1. Caratteristiche dei pazienti e dispositivi impiantati	58
4.2. Eventi durante il follow-up	60
4.3. Shock inappropriati	64
4.4. Complicanze correlate al dispositivo	69
5. DISCUSSIONE.....	69
6. CONCLUSIONI.....	74

RIASSUNTO

Introduzione e scopi dello studio. I defibrillatori transvenosi sono associati a complicanze a lungo termine nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena (CA). L'obiettivo di questo studio è stato riportare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della terapia con defibrillatore sottocutaneo (S-ICD) in un'ampia coorte multicentrica di pazienti con CA e differenti varianti fenotipiche.

Metodi e Risultati. Sono stati sottoposti a impianto de novo di S-ICD 123 pazienti consecutivi con CA (età media 40 ± 15 anni; 67% maschi). Secondo i criteri diagnostici del Consensus della European Task Force del 2024, il fenotipo della CA era a dominanza destra in 31 pazienti (25%), biventricolare in 57 pazienti (46%), a dominanza sinistra in 35 pazienti (29%).

Durante un follow-up mediano di 46 mesi, 18 pazienti (15%) hanno ricevuto shock appropriati in corrispondenti a un tasso annualizzato del 3.8% (IC 95%: 2.3–6.0).

Il fenotipo a dominanza destra e una ridotta frazione di eiezione del ventricolo destro sono risultati associati a un maggior rischio di eventi aritmici (HR: 2.53; IC 95%: 1.00–6.38; $p=0.049$; HR: 0.95; IC 95%: 0.91–0.99; $p=0.009$). Gli shock inappropriati si sono verificati in 15 pazienti (12%), con un tasso annualizzato del 3.2% (IC 95%: 1.8–5.2). La causa più frequente di shock inappropriati è stata l'oversensing non cardiaco (47%, 7/15), seguita da tachicardia sopraventricolare parossistica (33%, 5/15) e oversensing dell'onda T (20%, 3/15).

Le complicanze legate al dispositivo sono risultate infrequenti (2%) e non si è resa necessaria nessuna rimozione del dispositivo per indicazioni a *pacing*, *pacing* antitachicardico o inefficacia terapeutica.

Conclusioni. Questo ampio studio multicentrico con follow-up a lungo termine della terapia con S-ICD nei pazienti con CA supporta l'S-ICD come alternativa sicura ed efficace ai defibrillatori transvenosi per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa.

Il fenotipo di CA a dominanza destra è emerso come predittore di terapia appropriata. Il rischio di shock inappropriati — principalmente correlato a oversensing non cardiaco — è accettabile e il tasso di complicanze legate al dispositivo è molto basso.

ABSTRACT

Background and Aims. Transvenous systems are burdened by long-term complications in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM). We aimed to report the long-term outcomes of subcutaneous ICD (S-ICD) therapy in a large multicenter cohort of ACM patients with different phenotypic variants.

Methods and results. 123 consecutive ACM patients (mean age 40 ± 15 years; 67% male) underwent de novo S-ICD implantation. The phenotypic variant of ACM was “right-dominant” ACM phenotype in 31 (25%) patients, “biventricular” ACM phenotype in 57 (46%) patients and “left-dominant” ACM phenotype in 35 (29%) patients according to the recent 2024 European Task Force consensus diagnostic criteria. Over a median follow-up of 46 months, appropriate shocks occurred in 18 patients (15%), corresponding to an annualized rate of 3.8% (95% CI 2.3–6.0). A “right-dominant” phenotype and a lower right ventricular ejection fraction correlated with arrhythmic events (HR:2.53; 95%CI:1.00–6.38, $p=0.049$; HR:0.95, 95%CI:0.91–0.99, $p=0.009$). Inappropriate shocks occurred in 15 patients (12%), with an annualized rate of 3.2% (95% CI:1.8–5.2). The most common reason for inappropriate shocks was non-cardiac oversensing (47%, 7/15), followed by paroxysmal supraventricular tachycardia (33%, 5/15) and T-wave oversensing (20%, 3/15). Device-related complications were infrequent (2%), and no device explantations were required due to *pacing* indications, anti-tachycardia *pacing* or ineffective therapy.

Conclusions. This large multicenter study with long-term follow-up of S-ICD therapy in patients with ACM supports the S-ICD as a safe and effective alternative to transvenous ICDs for the prevention of SCD. The “right-dominant” ACM phenotype emerged as a predictor of appropriate therapy. The risk of inappropriate shocks, mainly related to non-cardiac oversensing, is acceptable, and the rate of device-related complications is very low.

INTRODUZIONE

1.1 Le cardiomiopatie

1.1.1 Definizioni e classificazioni

Nelle linee guida della European Society of Cardiology (ESC) del 2023, la cardiomiopia è definita come “un disordine miocardico in cui il muscolo cardiaco risulta strutturalmente e funzionalmente anomalo, in assenza di malattia coronarica, ipertensione arteriosa, patologia valvolare e cardiopatia congenita di entità tale da spiegare l'anomalia miocardica osservata”.(1) Questa definizione viene applicata sia all'età pediatrica che a quella adulta e non presuppone a priori l'eziologia — che può essere familiare/genetica oppure acquisita — né il tipo di patologia miocardica. Si sottolinea poi che le cardiomiopatie possono coesistere con cardiopatia ischemica, malattia valvolare o cardiopatia ipertensiva, e che la presenza di una di queste condizioni non esclude la possibilità della concomitanza delle altre.

Questa definizione è l'ultimo risultato di un lungo percorso iniziato nel 1980, con la definizione della task force della World Health Organization (WHO)/International Society and Federation of Cardiology (ISFC). Questa definì le cardiomiopatie come “patologie del muscolo cardiaco di causa ignota”, differenziandole, quindi, dalla disfunzione cardiaca dovuta a cardiopatia ischemica, valvulopatie e cardiopatie congenite. Già allora venivano inoltre differenziate tre forme principali di cardiomiopatie: dilatativa, ipertrofica e restrittiva.(2)

La revisione di questa classificazione fatta, sempre dalla WHO/ISFC, nel 1995, riconosce che sempre più frequentemente era possibile trovare una causa specifica delle malattie del muscolo cardiaco e, quindi, l'eziologia ignota non poteva più essere l'elemento diagnostico principale.(3) Le cardiomiopatie sono allora definite come “malattie del miocardio associate a disfunzione cardiaca”, viene introdotta la cardiomiopia aritmogena ventricolare destra e, per questa come per le forme dilatativa, ipertrofia e restrittiva, si sottolinea la possibile base genetica/ familiare. Vengono poi comprese tra le cardiomiopatie anche forme associate a cardiopatie specifiche ma con l'entità della disfunzione miocardica sproporzionata rispetto a

questa: ischemica, valvolare, congenita, infiammatoria, ipertensiva, metabolica, da distrofia muscolare, peripartum.(3)

Nel 2005, il gruppo di Padova propose una nuova classificazione delle cardiomiopatie, includendo anche le patologie caratterizzate da alterazioni esclusivamente elettriche, che vennero definite “canalopatie”, in quanto causate da mutazioni di geni che codificano per canali ionici o proteine associate. L’inserimento delle canalopatie tra le cardiomiopatie fu ritenuto opportuno in quanto le aritmie sono esse stesse un indicatore di disfunzione cardiaca, indipendentemente dalla presenza di disfunzione meccanica. Le patologie comprese in questo gruppo sono la sindrome del QT lungo (LQTS), la sindrome del QT corto (SQTS), la sindrome di Brugada (BrS) e la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT).(4, 5)

L’anno successivo fu pubblicata la classificazione dell’American Heart Association (AHA), in cui la genomica assume un ruolo preponderante (**Figura 1**).⁽⁶⁾ Le cardiomiopatie sono definite come “un eterogeneo gruppo di patologie del miocardio associate a disfunzione meccanica e/o elettrica, che solitamente (ma non invariabilmente) si manifestano con inadeguata ipertrofia o dilatazione ventricolare e sono dovute ad una varietà di cause che sono frequentemente genetiche. Le cardiomiopatie sono o confinate al cuore o parte di disordini sistemici generalizzati, portando spesso a morte cardiaca o progressiva disabilità connessa allo scompenso cardiaco”. Le cardiomiopatie vengono suddivise in primitive, se la patologia è esclusivamente del muscolo cardiaco, o secondarie nel caso in cui siano dovuta ad un disordine sistemico che colpisce anche il miocardio. A loro volta, le cardiomiopatie primitive sono distinte in base all’eziologia in genetiche, acquisite e miste. Tra le cardiomiopatie genetiche si annoverano la cardiomiopatia ipertrofica, aritmogena del ventricolo destro, il ventricolo sinistro non compatto, le cardiomiopatie da accumulo di glicogeno, da disordini della conduzione, da miopatie mitocondriali, ed infine anche le canalopatie, ufficialmente rientranti nella classificazione.^(3, 6) Nelle cardiomiopatie miste, ossia prevalentemente non genetiche, rientrano la cardiomiopatia dilatativa e restrittiva (non-ipertrofica e non-dilatativa). Infine, l’ultimo gruppo di cardiomiopatie primitive, le acquisite, comprende la miocardite, adesso chiamata anche cardiomiopatia infiammatoria, la sindrome di Tako-Tsubo, o cardiomiopatia indotta da stress, e la categoria “altre”, in cui rientrano tipi rari di cardiomiopatie. (6)

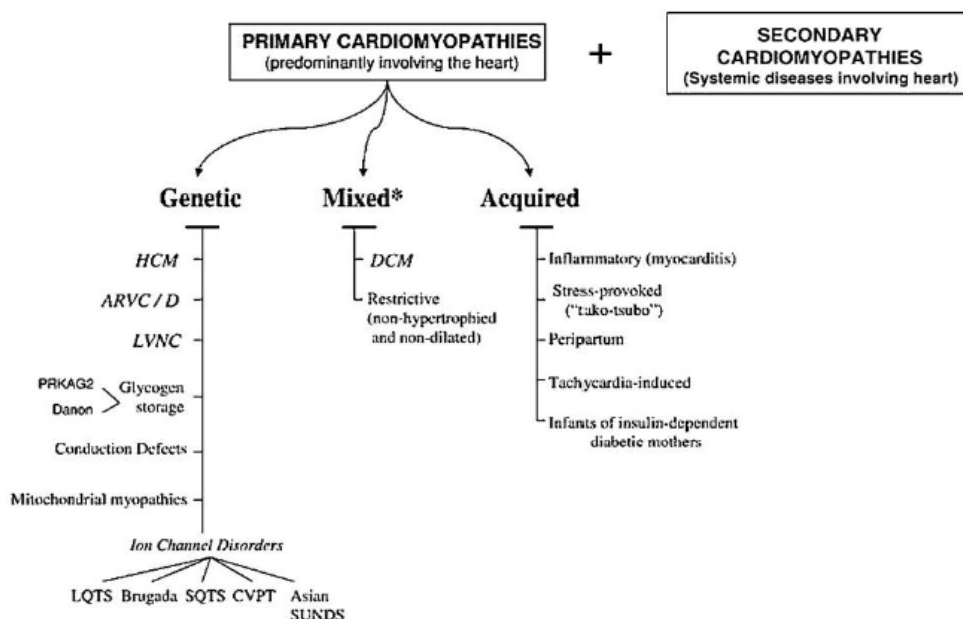


Figura 1 Classificazione dell'AHA delle cardiomiopatie (2006)(6).

Nel 2008 l'ESC stilò una classificazione delle cardiomiopatie in parte in contrasto con le nuove acquisizioni della classificazione AHA. Ritenendo il fenotipo morfofunzionale alla base della gestione clinica delle cardiomiopatie, questo viene tenuto alla base anche della classificazione. Vennero quindi individuati cinque gruppi principali: cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, restrittiva, aritmogena del ventricolo destro (ARVC) e non classificata (**Figura 2**).(7) Ciascun gruppo venne suddiviso ulteriormente in forme familiari/genetiche e non-familiari/non-genetiche. La ESC rifiutò quindi di inserire le canalopatie tra le cardiomiopatie, nonostante gli studi indicassero come mutazioni dei geni dei canali ionici potessero riflettersi in disturbi della conduzione e aritmie.(8, 9)

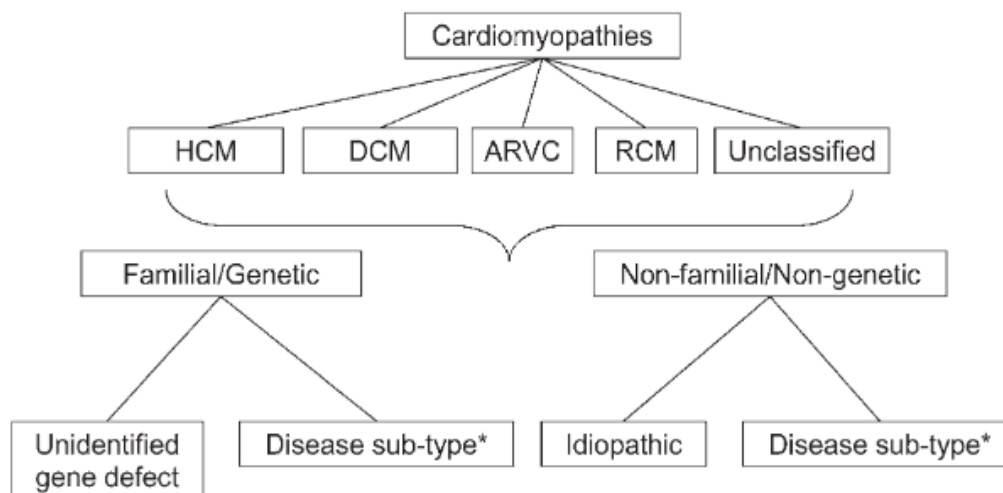


Figura 2 Classificazione delle cardiomiopatie dell'ESC 2008 (7)

Una successiva classificazione proposta dalla World Heart Federation (WHF), integra la descrizione fenotipica, non più sufficiente per una stratificazione prognostica, con i nuovi dati della genetica. Viene proposto quindi di utilizzare un nuovo sistema classificativo, utilizzando cinque variabili, da cui l'acronimo MOGE(S): fenotipo morfofunzionale (Morphofunctional, M), coinvolgimento d'organo (Organ involvement, O), eredità genetica o familiare (Genetic or familial inheritance, G), eziologia (Etiology, E) e lo stato funzionale (functional Status, S), utilizzando la stadiazione della American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e le classi funzionali della New York Heart Association (NYHA) (**Figura 3**).^(8, 9) Pur caratterizzando le cardiomiopatie in maniera più completa rispetto alle classificazioni precedenti, questo nuovo sistema non è di facile utilizzo nella pratica clinica, in quanto necessita di numerose informazioni, non sempre disponibili. Nemmeno in questa classificazione vengono poi incorporate le canalopatie, poiché i pochi studi riguardanti mutazioni dei canali ionici cardiaci in soggetti con cardiomiopatia non permettevano di escludere che vi fosse stata una incompleta genotipizzazione. Gli Autori, tuttavia, riconoscono le malattie dei canali ionici come entità che si esprimono con un vasto spettro di fenotipi, tanto da suggerire una loro possibile nomenclatura specifica ed indipendente, rimanendo possibilisti nei confronti di una loro futura incorporazione nel sistema MOGE(S)

NOTATION	M MORPHO-FUNCTIONAL PHENOTYPE	O ORGAN/SYSTEM INVOLVEMENT	G GENETIC INHERITANCE PATTERN	E ETIOLOGY	S STAGE
CHARACTERISTICS	Proband's cardiomyopathy (CM) diagnosis (DCM, HCM, RCM, ARVC/D, LVNC)	Clinical history and evaluation Organ involvement: Extracardiac organs/tissues Multidisciplinary evaluation according per clinical needs or diagnostic hypothesis	Genetic counseling with pedigree Clinical family screening Affected, asymptomatic relative unaware of the disease Relatives with ECG and/or Echo abnormalities Healthy family members with normal ECG and ECHO	Genetic testing in the proband Positive Cascade genetic testing in relatives Negative New tests novel genes Regular monitoring in relatives	Functional status ACC/AHA, NYHA
SUBSCRIPT	D Dilated H Hypertrophic R Restrictive R EMF Endomyocardial fibrosis LV=left ventricle RV=right ventricle RLV=biventricular A ARVC M=major m=minor c=category LV=left ventricle RV=right ventricle RLV=biventricular NC LVNC E Early, with type in parentheses NS Nonspecific phenotype NA Information non available O Unaffected*	H Heart LV=left ventricle RV=right ventricle RLV=biventricular M Muscle (skeletal) N Nervous C Cutaneous E Eye, Ocular A Auditory K Kidney G Gastrointestinal Li Liver Lu Lung S Skeletal O Absence of organ/system involvement*, e.g. in family members who are healthy mutation carriers; the mutation is specified in E and inheritance in G	N Family history negative U Family history unknown AD Autosomal dominant AR Autosomal recessive XLD X-linked dominant XLR X-linked recessive XL X-linked M Matrilineal O Family history not investigated* Undet Inheritance still undetermined S Phenotypically Sporadic (apparent or real)	G Genetic cause OC Obligate carrier ONC Obligate non-carrier DN De novo Neg Genetic test negative for the known familial mutation N Genetic defect not identified O No genetic test, any reason* G-A-TTR Genetic amyloidosis G-HFE Hemochromatosis Non-genetic etiologies: M Myocarditis V Viral infection (add the virus identified in affected heart) AI Autoimmune/immune-mediated; suspected (AI-S), proven (AI-P) A Amyloidosis (add type: A-K, A-L, A-SAA) I Infectious, non viral (add the infectious agent) T Toxicity (add cause/drug) Eo Hypereosinophilic heart disease O Other	ACC-AHA stage represented as letter A, B, C, D NA not applicable NU not used followed by NYHA class represented as Roman numeral I, II, III, IV

Figura 3. La classificazione MOGES (9)

1.1.2. Le linee guida ESC 2023 sulle cardiomiopatie

Alla fine di questo lungo percorso si giunge alle più recenti linee guida ESC e all'importante revisione da parte del gruppo dell'Università di Padova (v. sezione 1.1.3). Nelle nuove linee guida ESC del 2023, le cardiomiopatie sono definite come “patologie del miocardio caratterizzate da anormalità strutturali e funzionali del muscolo cardiaco, in assenza di malattia coronarica (CAD), ipertensione, patologie valvolari e anomalie cardiache congenite (CHD) tali da provocare l'alterazione miocardica osservata”.⁽¹⁾ Rispetto alle classificazioni tradizionali delle cardiomiopatie, le nuove linee guida ESC aggiungono il fenotipo della cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro (NDLVC), definita dal riscontro di cicatrice non ischemica o sostituzione fibroadiposa del miocardio ventricolare sinistro, indipendentemente dalla presenza di un'anomalia della cinetica ventricolare, oppure dall'ipocinesia ventricolare sinistra isolata, in assenza

di cicatrice. Anche in questo caso, in linea con la precedente classificazione, non è stato ritenuto opportuno includere le canalopatie nel gruppo delle cardiomiopatie (**Figura 4**).⁽¹⁾

Le differenti cardiomiopatie classificate in queste linee guida sono riassunte qui di seguito.

Cardiomiopatia ipertrofica

La cardiomiopatia ipertrofica (HCM) è definita dalla presenza di un aumento dello spessore parietale del ventricolo sinistro (LV) (con o senza ipertrofia del ventricolo destro, RV) o della massa ventricolare non sia spiegabile esclusivamente da condizioni di anomalo sovraccarico emodinamico. ⁽⁷⁾

Cardiomiopatia dilatativa

La cardiomiopatia dilatativa (DCM) è definita dalla presenza di dilatazione ventricolare sinistra (LV) e disfunzione sistolica globale o regionale non spiegabile unicamente da condizioni di carico anomale (ad esempio ipertensione, malattia valvolare, cardiopatia congenita) o da CAD.⁽⁷⁾ Viene considerata anche la rara eventualità che una dilatazione del LV si verifichi con una frazione di eiezione (FE) normale in assenza di rimodellamento da attività agonistica o altri fattori ambientali. Tale condizione non costituisce di per sé una cardiomiopatia, ma può rappresentare una manifestazione precoce di DCM. Il termine preferito in questi casi è «dilatazione isolata del ventricolo sinistro».

La dilatazione e la disfunzione del ventricolo destro possono essere presenti, ma non sono necessarie per la diagnosi. Quando la dilatazione o le anomalie della cinetica parietale sono confinate o predominanti a carico del RV, deve essere considerata la possibilità di cardiomiopatia aritmogena ventricolare destra (ARVC).

Cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro

Questa categoria era già stata proposta in un precedente documento ESC. ⁽¹⁰⁾ Nelle linee guida ESC 2023 si introduce la nuova definizione di cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro (NDLVC), ulteriormente caratterizzabile in base alla presenza o assenza di disfunzione sistolica (regionale o globale e/o di cicatrice o infiltrazione fibroadiposa miocardica).

Il fenotipo NDLVC include soggetti che fino ad ora potevano essere variamente classificati come affetti da DCM (ma senza dilatazione del LV), cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro (ALVC), ARVC a predominanza sinistra, o DCM aritmogena (spesso senza soddisfare i criteri diagnostici per ARVC).

Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) è definita dalla presenza di dilatazione e/o disfunzione prevalentemente del RV, in associazione a coinvolgimento istologico e/o anomalie elettrocardiografiche.(11) La definizione si basa su criteri che comprendono: disfunzione del RV (globale o regionale), anomalie istologiche caratterizzate da sostituzione fibro-adiposa dei cardiomiociti, caratteristiche elettrocardiografiche, aritmie ventricolari di origine destra, e presenza di malattia familiare e/o varianti patogenetiche dei geni delle proteine desmosomiali.(11-14)

Nel tempo, il paradigma clinico dell'ARVC si è evoluto da una visione centrata su grave malattia del RV e aritmie ventricolari maligne a un concetto più ampio che include fenotipi occulti o subclinici e forme biventricolari o addirittura a predominanza sinistra. Ciò ha portato all'introduzione di numerosi nuovi termini, tra cui cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro (ALVC), cardiomiopatia a predominanza sinistra o destra, cardiomiopatia dilatativa aritmogena» e, più recentemente, il termine inclusivo di cardiomiopatia aritmogena.(15, 16)

Il termine ARVC può essere utilizzato per descrivere la variante originale in cui la dilatazione ventricolare o le anomalie della motilità parietale sono prevalentemente confinate al RV, con o senza coinvolgimento del LV; in questi casi possono essere applicati i criteri Task Force modificati del 2010 per la diagnosi di ARVC.(11) Una malattia a predominanza del LV può verificarsi anche nella stessa famiglia.(17). Una dettagliata descrizione di questo fenotipo verrà fatta nel prossimo capitolo.

Cardiomiopatia restrittiva

La cardiomiopatia restrittiva (RCM) è definita dalla presenza di fisiopatologia restrittiva del LV e/o del RV in presenza di volumi diastolici normali o ridotti (di uno o entrambi i ventricoli), volumi sistolici normali o ridotti e spessore parietale ventricolare normale.(7)

Nella RCM la funzione sistolica del LV può essere conservata, ma è raro che la contrattilità sia completamente normale. La fisiopatologia restrittiva può non essere presente per tutta la storia naturale della malattia, ma solo in una fase iniziale, con possibile evoluzione verso una fase ipocinetica-dilatativa.(18)

Una fisiologia restrittiva può essere osservata anche in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa in fase terminale; in tali casi i termini preferiti sono «cardiomiopatia ipertrofica con fisiologia restrittiva» o «cardiomiopatia dilatativa con fisiologia restrittiva».

La fisiologia restrittiva ventricolare può inoltre essere causata da patologia endocardica (fibrosi, fibroelastosi, trombosi) che compromette la funzione diastolica.

Forme specifiche

Diverse forme di cardiomiopatia, precedentemente considerate secondarie a fattori esterni, si recentemente dimostrate di essere anche geneticamente determinate e sono quindi inquadrabili come forme specifiche. Un'altra forma specifica di cardiomiopatia è quella da amiloidosi.

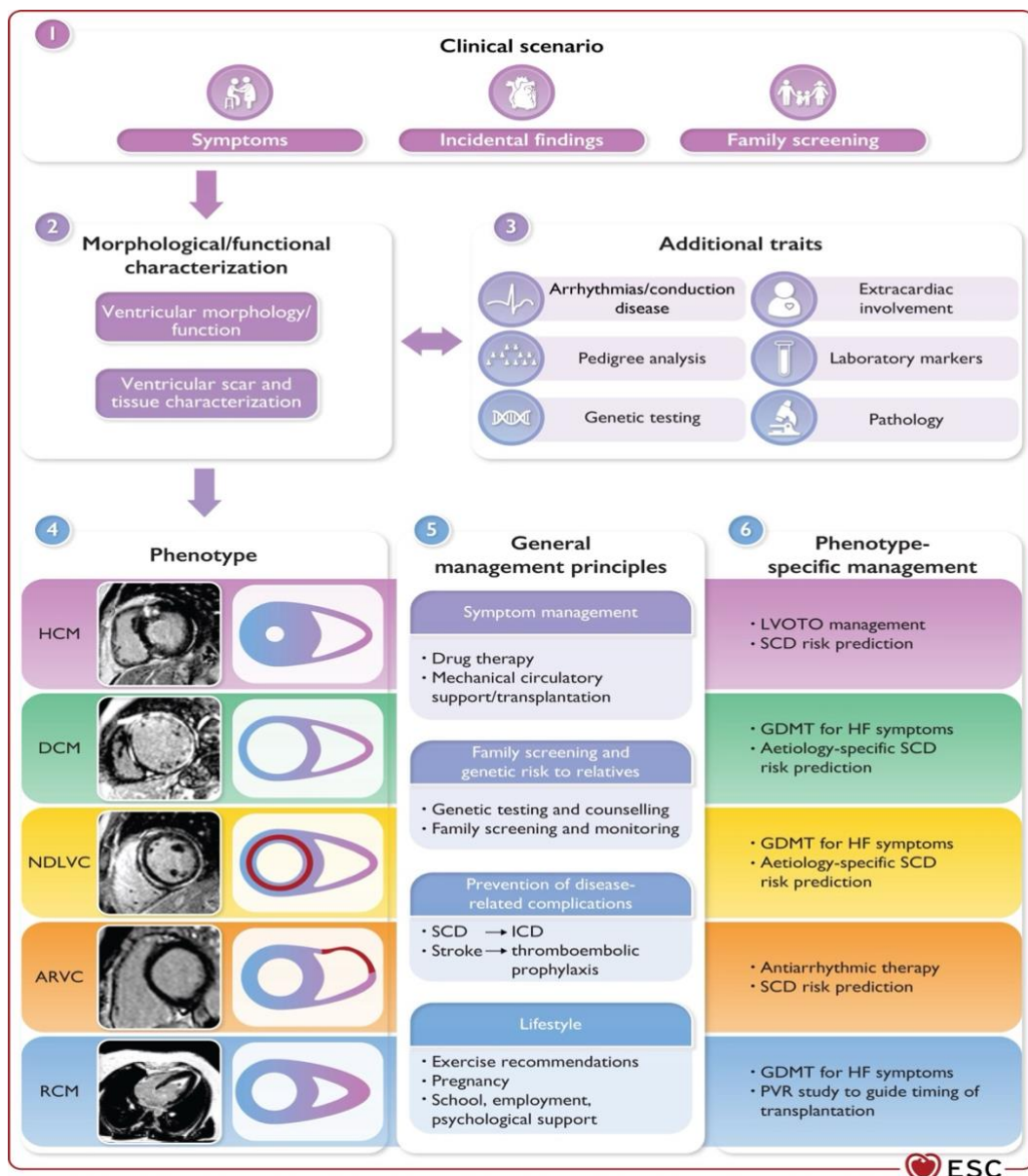


Figura 4 Diagnosi ed inquadramento delle cardiomiopatie nelle linee guida ESC 2023.(1)

1.1.3 La classificazione di Padova: presupposti fisiopatologici

La classificazione ESC delle cardiomiopatie presenta delle criticità di fondo che portano a suddividere le malattie del muscolo cardiaco in categorie separate sulla base di caratteristiche morfologiche (ad esempio, ipertrofica, dilatativa) oppure funzionali (ad esempio, restrittiva, aritmogena), che non sono invece mutuamente esclusive. Tale approccio può generare confusione, poiché la stessa condizione può rientrare in categorie diverse. Per esempio, una cardiomiopatia ipertrofica con

fisiologia restrittiva può essere classificata sia come cardiomiopatia ipertrofica che come cardiomiopatia restrittiva.

Ulteriori limitazioni di queste classificazioni derivano dai seguenti fattori:

1. sovrapposizione fenotipica tra le diverse categorie (ad esempio, cardiomiopatia ipertrofica con “fisiologia restrittiva”; cardiomiopatia dilatativa con manifestazioni prevalentemente “aritmiche”);
2. l’eterogeneità dell’espressione fenotipica di ciascuna condizione (ad esempio, cardiomiopatia ipertrofica su base genetica senza o con ipertrofia ventricolare sinistra (LV) assente o borderline; cardiomiopatia dilatativa con disfunzione sistolica VSV senza dilatazione);
3. l’ampliamento dello spettro delle cardiomiopatie con la necessità di includere varianti fenotipiche recentemente identificate (ad esempio, varianti sinistre della cardiomiopatia aritmogena - “CA”, ARVC come le forme biventricolari e la cardiomiopatia aritmogena a predominanza sinistra); e
4. la transizione di una condizione da una categoria a un’altra a causa del rimodellamento ventricolare progressivo dovuto all’evoluzione della malattia nel corso clinico (ad esempio, HCM “in fase terminale” che evolve verso dilatazione LV con disfunzione sistolica).

Negli ultimi 20 anni, i progressi scientifici nella biologia molecolare e nella genetica, in combinazione con l’uso sempre più diffuso nella pratica clinica della risonanza magnetica cardiaca (RMC) con mezzo di contrasto per l’imaging morfo-funzionale e la caratterizzazione strutturale del tessuto miocardico, hanno fornito nuove e importanti conoscenze riguardo alle cardiomiopatie, sia per quanto riguarda il background genetico sia per le caratteristiche fenotipiche (19, 20) La RMC con mezzo di contrasto permette poi di evidenziare il tessuto cicatriziale miocardico mediante la tecnica del late gadolinium enhancement (LGE). (21) Infine, lo sviluppo della genetica molecolare, con la scoperta della causa genetica delle cardiomiopatie (precedentemente definite di origine sconosciuta), ha aperto la strada a una possibile classificazione genomica/post-genomica basata sui difetti genici sottostanti e sul livello cellulare di espressione delle proteine anomale codificate. (22)

Dalla cardiologia dell’Università di Padova viene quindi proposto una definizione e classificazione aggiornate delle cardiomiopatie, basata sulla combinazione del

peculiare substrato patobiologico (genetica, biologia molecolare e anatomia patologica) e del pattern fenotipico (caratteristiche morfo-funzionali e strutturali), portando alla proposta di tre diverse categorie di malattia, ciascuna con una denominazione basata sia sulle caratteristiche fenotipiche “anatomiche” sia quelle “funzionali”: cardiomiopatia ipertrofica/restrittiva (H/RC), cardiomiopatia dilatativa/ipocinetica (D/HC) e cardiomiopatia cicatriziale/aritmogenica (S/AC) (**Tabella 1**).⁽²³⁾

Tabella 1 Confronto tra classificazione ESC 2023 e Padova 2025

	ESC 2023	Padova 2025
Criterio base	Morfo-funzionale	Fisiopatologico-fenotipico
Categoria/e nuova/e	NDLVC	H/RC, D/HC, S/AC

1.1.4 La classificazione di Padova: definizione e categorie

Nella classificazione di Padova, le cardiomiopatie sono definite come “malattie che colpiscono primariamente il miocardio e che sono caratterizzate da un’anomalia cardiaca strutturale e funzionale permanente”. Dalla definizione di cardiomiopatie sono escluse quelle malattie cardiache in cui il disturbo miocardico non rappresenta un evento primario, ma insorge secondariamente a malattia coronarica, cardiopatia ipertensiva, valvulopatie o cardiopatie congenite.⁽²³⁾

Viene anche sottolineato che, anche se il fenotipo originale (prototipico) della cardiomiopatia può essere geneticamente determinato, un certo numero di malattie non genetiche (“fenocopie”) può presentare caratteristiche fenotipiche che somigliano strettamente a quelle della variante eziologica ereditaria. Inoltre, in una proporzione significativa di casi, la causa della malattia può non essere identificabile (“idiopatica”). Di conseguenza, ciascun fenotipo di cardiomiopatia viene suddiviso in varianti genetiche e non genetiche, e le cardiomiopatie non genetiche sono ulteriormente suddivise in varianti con causa identificabile e forme idiopatiche. Infine, si fa presente che il coinvolgimento del muscolo cardiaco può verificarsi in modo isolato oppure come parte di una malattia sistemica multiorgano.⁽²³⁾

La nuova classificazione proposta comprende tre categorie distinte di cardiomiopatie, basate sulle conoscenze aggiornate riguardanti patobiologia, fisiopatologia, manifestazioni cliniche, caratteristiche di imaging ed esiti. Tali categorie derivano da una riorganizzazione delle cardiomiopatie con, rispettivamente, l'unione della cardiomiopatia ipertrofica e restrittiva nella stessa categoria di cardiomiopatia e la separazione della cardiomiopatia dilatativa ed aritmogena in due categorie distinte (**Figura 5, Tabella 2**).

La classificazione comprende:

1. **Cardiomiopatie ipertrofiche/restrittive (H/RC).** Con il progresso nelle conoscenze di genetica e biologia molecolare, il precedente concetto di due cardiomiopatie nosograficamente distinte si è evoluto verso l'attuale prospettiva di uno spettro continuo di malattia delle proteine contrattili sarcomeriche, che comprende fenotipi ipertrofici e restrittivi. L'anomalia funzionale comune a HCM e RCM è la compromissione del riempimento diastolico del ventricolo sinistro (LV), che determina un aumento della pressione telediastolica ventricolare. (18, 24, 25) La disfunzione diastolica è anche la causa più comune di scompenso cardiaco, oltre all'ostruzione all'efflusso LV, l'insufficienza mitralica ed alla disfunzione sistolica. (26) Queste cardiomiopatie includono malattie genetiche del muscolo cardiaco dovute a proteine sarcomeriche e non sarcomeriche geneticamente difettose (malattie da accumulo e malattie infiltrative) e fenocopie non genetiche, che si manifestano con un pattern fenotipico caratterizzato da disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (LV), con assenza o grado variabile di ipertrofia ventricolare.
2. **Cardiomiopatie dilatative/ipocinetiche (D/HC).** Il fenotipo della D/HC è caratterizzato da dilatazione del ventricolo sinistro (LV) e disfunzione sistolica che non sono spiegate da un sovraccarico anomalo del LV indotto da ipertensione, valvulopatie, cardiopatie congenite con sovraccarico emodinamico o malattia coronarica (6, 7, 18). Il meccanismo primario coinvolto nella patogenesi della D/HC è la compromissione della contrattilità miocardica (25). Queste includono malattie genetiche del muscolo cardiaco dovute a diversi geni difettosi che codificano per proteine del citoscheletro, del sarcomero, dell'involucro nucleare e dei dischi intercalari, nonché fenocopie non genetiche, che si manifestano con un pattern fenotipico caratterizzato da dilatazione del

LV e/o disfunzione sistolica, a causa di un'alterazione intrinseca della generazione/trasmissione della forza da parte dei miociti.

3. **Cardiomiopatie cicatriziali/aritmogene (S/AC).** La cardiomiopatia cicatriziale/ aritmogena (S/AC) è dovuta alla sostituzione di tessuto miocardico ventricolare con tessuto cicatriziale fibroso (o fibro-adiposo), analogo alla cicatrice post-infartuale. La fibrosi miocardica predispone allo sviluppo di tachiaritmie ventricolari e può portare, a lungo termine, a disfunzione sistolica ventricolare e scompenso cardiaco (12, 13, 23, 27-29). Le S/AC includono malattie del muscolo cardiaco dovute ad alterazioni delle proteine dei dischi intercalari/desmosomali su base genetica o a fenocopie non geneticamente determinate. Queste malattie si manifestano con un pattern fenotipico caratterizzato da cicatrice miocardica non ischemica del ventricolo destro (RV), sinistro (LV), o di entrambi.

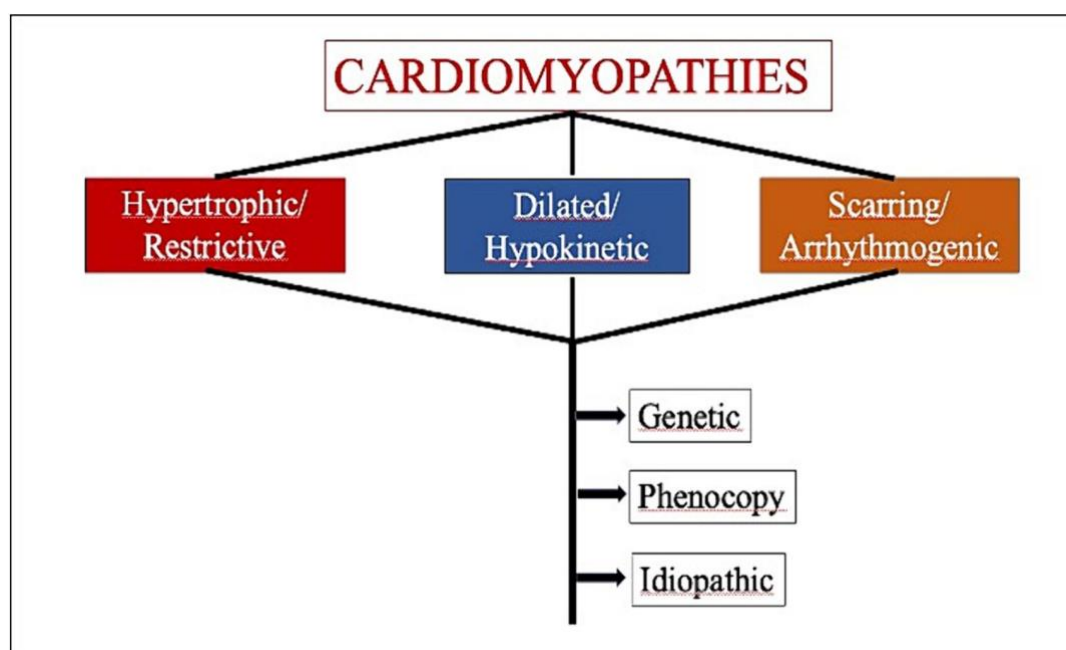


Figura 5. Diagramma schematico della classificazione di Padova delle cardiomiopatie.(23)

Tabella 2. Cause genetiche e non di cardiomiopatie.(23)

Etiology	Hypertrophic/Restrictive Cardiomyopathy	Dilated/Hypokinetic Cardiomyopathy	Scarring/Arrhythmogenic Cardiomyopathy
Genetic Etiologies	Sarcomeric gene defects (<i>MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNI2, TPM1, ACTC1, MYL2, MYL3</i>) Non-sarcomeric gene defects: Glycogen storage diseases (GSD II, "Pompe's disease"; GSD III, "Forbes' disease"; AMP kinase, WPW/HCM) Lysosomal storage diseases (Anderson-Fabry disease, Hurler's syndrome) Disorders of fatty acid metabolism, Mitochondrial cytopathies (MELAS, MERFF, LHON) Syndromic genetic disease (Noonan's syndrome, LEOPARD syndrome, Friedreich's ataxia), Infiltrative disease (transthyretin amyloidosis) Desminopathy Pseudoxanthoma elasticum Inherited haemochromatosis	Sarcomeric gene defects (<i>TTN, MYH7, MYBPC3, TNNI2, TNNI3</i>) Nuclear membrane gene defects (<i>LMNA</i>) Cytoskeletal gene defects (<i>PLN</i>) Myopalladin (<i>MYPN</i>) Sodium channel α-unit (<i>SCN5A</i>) Mitochondrial cytopathy	Desmosomal gene defects (<i>PKP2, DSP, DSC2, DSG2</i>) Non-desmosomal gene defects (<i>PNL, FLNC, DES, LMNA</i>) Neuromuscular disorders (<i>DMD-Duchenne muscular dystrophy, DMD-Becker muscular dystrophy, DMPK-Myotonic dystrophy or Steinert</i>)
Non-genetic Etiologies (phenocopies)	Obesity Endocrine (infants of diabetic mothers, acromegaly) Infiltrative disease (AL amyloidosis) Acquired haemochromatosis (high parenteral iron administration) Scleroderma Endomyocardial diseases (Endomyocardial fibrosis, hyper eosinophilic syndrome, carcinoid heart disease, metastatic cancers, drugs, radiation)	Chronic Inflammation (viral, autoimmune) Peripartum Drugs (doxorubicin, anthracyclines, and trastuzumab) Endocrine (Hypo/hyper-thyroidism, diabetes) Nutritional (Thiamine deficiency "Beriberi") Toxic (alcohol, cocaine)	Post-inflammatory (viral, toxic, autoimmune) Sarcoidosis Parasitic infectious (Chagas' disease)
Unknown Etiology	Idiopathic	Idiopathic	Idiopathic

È importante sottolineare che la classificazione proposta a Padova fa riferimento al fenotipo originario della specifica condizione, poiché qualsiasi cardiomiopatia può progredire nel tempo dallo stadio iniziale a una fase più avanzata di malattia, con sviluppo o peggioramento della funzione sistolica ventricolare e conseguente dilatazione ventricolare come meccanismo compensatorio per mantenere la performance di pompa cardiaca e preservare la gittata sistolica (legge di Starling). Di conseguenza, le forme avanzate di S/AC e la HCM in fase terminale mostrano una crescente sovrapposizione fenotipica con la D/HC.

La recente proposta ESC di un gruppo eterogeneo di malattie del muscolo cardiaco denominato NDLVC appare in contrasto con la prospettiva evolutiva secondo cui una classificazione delle cardiomiopatie dovrebbe basarsi sulla specifica patobiologia e sulle caratteristiche fenotipiche di ciascuna malattia del muscolo cardiaco (piuttosto che sul volume telediastolico ventricolare). (1) Questo "contenitore eterogeneo" proposto di malattie del muscolo cardiaco comprende diverse condizioni, con o senza cicatrice ventricolare e disfunzione sistolica, quali la cardiomiopatia aritmogena a interessamento sinistro, la DCM senza dilatazione del ventricolo sinistro (cardiomiopatia ipocinetica non dilatata, "HNDC") oppure con lieve dilatazione (cardiomiopatia lievemente dilatata, "MDCM"), e la cicatrice isolata del ventricolo sinistro. Il denominatore comune di tali condizioni sarebbe la caratteristica ecocardiografica di un aumento non significativo del volume telediastolico del ventricolo sinistro.(1) La dilatazione ventricolare rappresenta un

rimodellamento ventricolare non specifico di malattia, che può verificarsi nel decorso clinico di qualsiasi cardiomiopatia come meccanismo compensatorio alla compromissione della funzione contrattile nelle fasi avanzate e più gravi della malattia, per progressione di qualunque patologia miocardica.

1.2 La cardiomiopatia aritmogena

1.2.1. Definizione

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) rappresentava il fenotipo originario della malattia, caratterizzato da coinvolgimento precoce e predominante del ventricolo destro (RV), con assenza o lieve interessamento del ventricolo sinistro (LV) (30). Tuttavia, le evidenze emerse da studi autoptici, dalle correlazioni genotipo–fenotipo e dalla caratterizzazione tissutale miocardica mediante risonanza magnetica cardiaca (RMC) con mezzo di contrasto hanno dimostrato che la malattia coinvolge frequentemente anche il LV (12, 13, 28-33). Di conseguenza, la denominazione ARVC è stata progressivamente sostituita da quella di cardiomiopatia aritmogena (CA), che riflette meglio l’ampliamento dello spettro fenotipico della malattia, includendo anche varianti a interessamento sinistro, ossia le forme biventricolari (ABVC) e quelle a predominanza sinistra (note anche come “cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro” - ALVC) (34, 35)

Nel tempo, il termine CA è stato utilizzato sempre più spesso per indicare una malattia del muscolo cardiaco primariamente “cicatriziale” e secondariamente “aritmogena”. La nuova classificazione delle cardiomiopatie sviluppata a Padova appresenta il contesto ideale per proporre la denominazione aggiornata di “cardiomiopatia cicatriziale/aritmogena”, che riflette in modo specifico il fenotipo di malattia caratterizzato dalla presenza di cicatrice ventricolare fibrosa (o fibro-adiposa) in sostituzione della perdita miocardica post-necrotica, comune alle diverse varianti fenotipiche della malattia, con coinvolgimento del RV, del LV o di entrambi i ventricoli (16, 36)

1.2.2. Cause

Le varianti patogenetiche dei geni che codificano per le proteine desmosomali rappresentano la causa più frequente di S/AC ereditaria, essendo responsabili fino al 50% dei casi nei probandi. Lo screening clinico familiare, seguito da test genetico molecolare in caso di S/AC ereditaria accertata o sospetta, costituisce un passaggio fondamentale per identificare il difetto genetico, sia esso desmosomale o non desmosomale, oppure per riconoscere una condizione familiare con gene non ancora identificato (“gene elusive”).

La maggior parte dei geni responsabili della malattia codifica per proteine strutturali coinvolte nell'organizzazione delle giunzioni intercellulari, più frequentemente proteine desmosomali cardiache quali plakofillina, desmoplakina, desmogleina e desmocollina e più raramente (<1%) proteine delle giunzioni aderenti dell’“area composita”, come α -T-catenina e N-caderina (14, 37)

Il fenotipo S/AC può essere riprodotto da difetti di geni non desmosomali (“genocopie”), comprese varianti patogenetiche dei geni del fosfolambano (PLN), filamina C (FLNC), desmina (DES), titina (TTN) e lamina A/C (LMNA); difetti di altri geni non desmosomali, quali quelli della proteina transmembrana 43 (TMEM43) e del transforming growth factor beta-3 (TGFB-3), sono identificati più raramente (**Tabella 3**).

Tabella 3. Geni con mutazioni che possono causare CA. (34)

Gene	Encoded Protein	Subcellular Localization	Chromosomal Locus
<i>JUP</i>	Junction plakoglobin	Desmosome	17q21.2
<i>DSP</i>	Desmoplakin	Desmosome	6p24.3
<i>PKP2</i>	Plakophilin-2	Desmosome	12p11.21
<i>DSG2</i>	Desmoglein-2	Desmosome	18q12.1
<i>DSC2</i>	Desmocollin-2	Desmosome	18q12.1
<i>TMEM43</i>	Transmembrane protein 43 (luma)	Nuclear envelope	3p25.1
<i>LMNA</i>	Lamin A/C	Nuclear envelope	1q22
<i>DES</i>	Desmin	Intermediate filament	2q35
<i>CTNNA3</i>	Alpha-T-catenin	Area composita	10q21.3
<i>PLN</i>	Phospholamban	SERCA	6q22.31
<i>TGFB3</i>	Transforming growth factor-3	Growth factor	14q24.3
<i>TTN</i>	Titin	Sarcomere	2q31.2
<i>SCN5A</i>	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5 (Na _v 1.5)	Sodium channel	3p22.2
<i>CDH2</i>	Cadherin C	Area composita	18q12.1

Il fenotipo originario espresso dalle forme genetiche di S/AC può essere riprodotto da forme acquisite (“fenocopie”) che soddisfano i criteri diagnostici per le varianti a prevalente interessamento destro o sinistro (14, 21). Le cardiomiopatie infiammatorie, come la miocardite post-virale, la sarcoidosi cardiaca e le cardiomiopatie associate a malattie autoimmuni multisistemiche, possono presentare un fenotipo che somiglia a quello della CA ereditaria e soddisfarne il punteggio diagnostico.

1.2.3 Epidemiologia

La prevalenza della CA varia in base agli studi presi in considerazione e all'area geografica, spaziando da 1:1000 a 1:5000 e risultando più frequente in alcuni paesi europei come l'Italia e la Germania (4,5,28,29). Nel nord-est italiano vi è una prevalenza più alta di questa malattia. Questo riscontro potrebbe però essere dovuto ad uno screening più accurato in questa zona, piuttosto che ad una reale maggiore incidenza nella popolazione (34).

Ottenere una stima della prevalenza reale della malattia è difficile poiché, nonostante si manifesti in forma familiare nella metà dei casi, la penetranza incompleta e l'espressione fenotipica eterogenea ne rendono difficoltoso il riconoscimento. Si ritiene pertanto che questi valori sottostimino la condizione (5,28,30).

La patologia è più frequente nei maschi, con un rapporto di 3:1. Anche le manifestazioni cliniche sono più gravi nei maschi che presentano una maggiore probabilità di aritmie maligne, morte improvvisa e necessità di trapianto in tempi più brevi rispetto ai soggetti femminili. Non si registra invece alcuna differenza statisticamente significativa tra i due sessi per quanto riguarda il coinvolgimento del ventricolo sinistro e l'insufficienza cardiaca (30,31). Il differente decorso clinico è spiegato dall'influenza diretta degli ormoni sessuali e dall'attività fisica. Gli estrogeni hanno infatti un effetto protettivo nei confronti dei cardiomiociti, mentre la quantità e l'intensità di esercizio fisico è significativamente maggiore negli uomini (5,32,33).

1.2.4. Clinica

I primi sintomi della CA si manifestano usualmente tra i 20 e i 40 anni e tipicamente consistono in episodi aritmici che vengono riferiti come cardiopalmo tachiaritmico o sincopi. Sebbene sia più frequente la manifestazione aritmica, è comunque possibile che la patologia si palesi come dolore toracico o con sintomi caratteristici dello scompenso cardiaco. Questi sintomi atipici sono più comuni nella fase

avanzata della patologia e sono da attribuirsi alla disfunzione della cinetica regionale o globale, esito della sostituzione fibrotica del miocardio (5,6,63,76).

La forma più studiata della patologia è la forma classica (ARVC), che è stata suddivisa in 4 fasi progressive che riflettono il graduale avanzamento della malattia:

Fase silente o occulta (concealed), asintomatica e con alterazioni strutturali non oggettivabili;

Fase manifesta (overt), con manifestazioni aritmiche ed evidenti anomalie morfofunzionali;

Fase di insufficienza ventricolare destra, condizione dovuta alla perdita di forza contrattile causata dalla progressiva sostituzione del miocardio da tessuto fibro-adiposo;

Fase di insufficienza biventricolare per l'estensione del processo patologico anche al ventricolo sinistro (37,63).

Gli step iniziali della patologia potrebbero essere ulteriormente ripartiti in più fasi:

Fase preistologica, dalla nascita del soggetto all'iniziale sviluppo del processo patologico;

Fase preclinica, in cui sono osservabili solo le alterazioni istologiche ma non vi è stato ancora l'esordio sintomatologico;

Fase presintomatica, con evidenti anomalie strutturali ma scarsi episodi aritmici, per lo più rinvenibili all'ECG sotto forma di battiti prematuri;

Fase sintomatica, che coincide con la fase *overt*, con più pericolose aritmie ventricolari che possono esitare in fibrillazione ventricolare e morte cardiaca improvvisa (77).

Nonostante gli episodi aritmici inizino a presentarsi nella maggior parte dei casi nella fase *overt*, il paziente è suscettibile dal principio ad una certa instabilità elettrica per via del malfunzionamento delle gap junction. Secondo questa visione le aritmie che si presentano nella *fase preclinica* della patologia sono più frequentemente fibrillazioni ventricolari, in quanto si instaurano su cuori ancora privi di cicatrici fibrotiche. La causa scatenante sarebbero i meccanismi cellulari infiammatori che si generano a seguito della necrosi dei cardiomiociti e che

prendono il nome di *hot phases*. Questo spiegherebbe il perché la prima modalità di presentazione possa essere la morte cardiaca improvvisa.

Nel caso invece di malattia più avanzata, dove vi è già stata un'importante sostituzione del miocardio con tessuto fibro-adiposo, il meccanismo aritmico principale è la creazione di circuiti di macroriento, motivo per cui in questo caso l'aritmia più frequente è la tachicardia ventricolare (37,56,63,78–80).

Non bisogna dunque sottovalutare il ruolo dell'esercizio fisico, in quanto aumenta lo stress meccanico a cui sono sottoposte le giunzioni molecolari, accelera la progressione della malattia e aumenta il rischio di episodi aritmici (81).

1.2.5. Diagnosi

La CA è una cardiomiopatia che può interessare il ventricolo destro (RV), il ventricolo sinistro (LV) o entrambi, e comprende le seguenti varianti fenotipiche: (i) il fenotipo classico di ARVC (anche definito “fenotipo a predominanza destra”), caratterizzato da coinvolgimento del RV in assenza di anomalie rilevabili del LV; (ii) il fenotipo di cardiomiopatia aritmogena biventricolare (ABVC), caratterizzato dal coinvolgimento di entrambi i ventricoli; (iii) il fenotipo di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro (ALVC), caratterizzato da coinvolgimento del LV in assenza di anomalie rilevabili del RV (**Figura 6**).

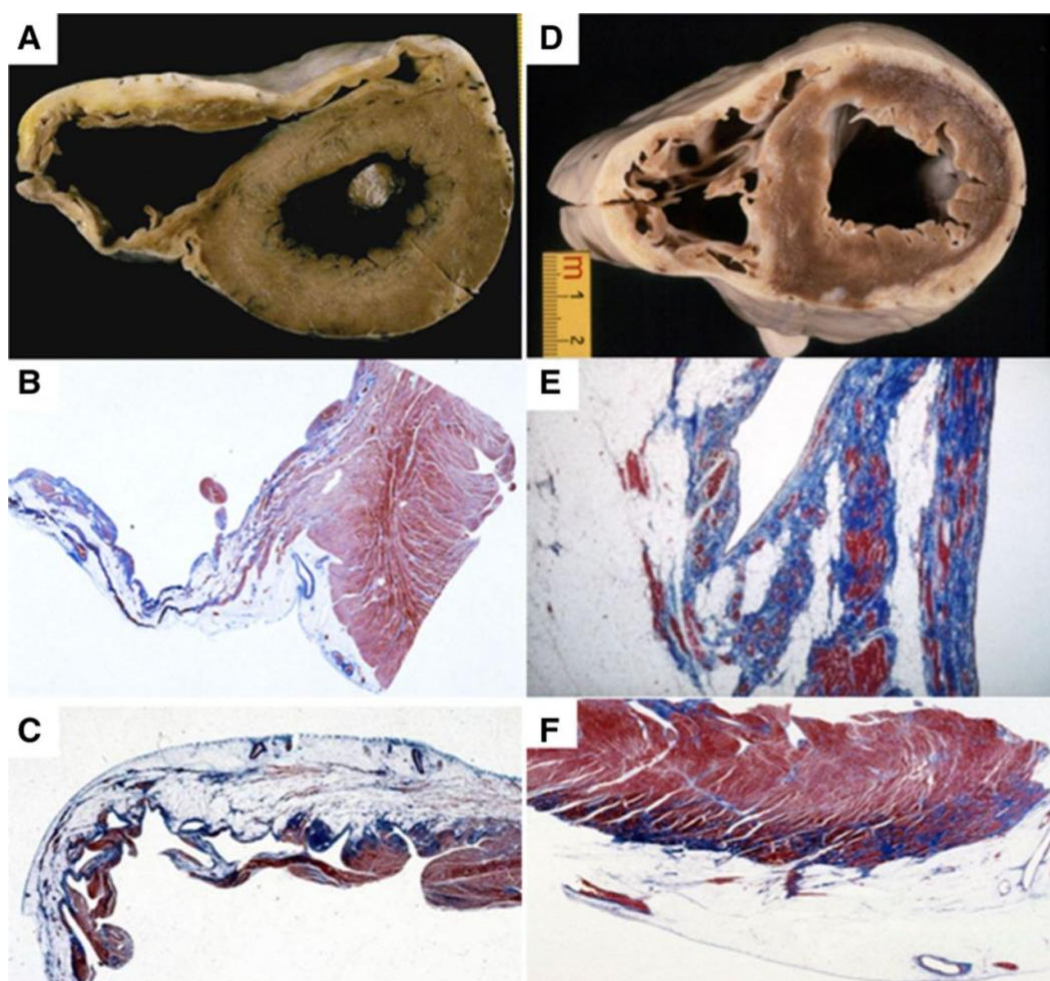


Figura 6. Aspetti patologici della cardiomiopatia aritmogena.

Variante classica del ventricolo destro (RV): **A**, Sezione trasversale macroscopica del cuore che mostra assottigliamento della parete anteriore e posteriore del ventricolo destro a causa di atrofia miocardica e presenza di un aneurisma subtricuspidale. Istologia a tutto spessore della parete libera posteriore (**B**) e anteriore (**C**) del ventricolo destro, che evidenzia sostituzione del tessuto con componente fibroadiposa. Si osservano assottigliamento e miocardio residuo confinato alle trabecole endocardiche (colorazione tricromica). Variante biventricolare: **D**, Esame macroscopico di una sezione trasversale del cuore. Si nota il coinvolgimento trasmurale della parete libera del ventricolo destro rispetto al coinvolgimento subepicardico e medio-murale della parete libera del ventricolo sinistro (LV). **E**, L'istologia della parete libera del ventricolo destro conferma atrofia miocardica trasmurale con sostituzione fibroadiposa. **F**, L'istologia della parete libera del ventricolo sinistro mostra fibrosi di tipo sostitutivo dello strato esterno con spessore parietale conservato (colorazione tricromica).⁽³⁴⁾

Analogamente ai precedenti sistemi a punteggio del 1994, 2010 e ai criteri di Padova del 2020, la diagnosi si basa su un approccio multiparametrico che comprende 6 categorie:

1. anomalie morfologiche e funzionali ventricolari;
2. anomalie strutturali miocardiche basate sulla caratterizzazione tissutale;
3. alterazioni elettrocardiografiche della depolarizzazione;
4. alterazioni elettrocardiografiche della ripolarizzazione;
5. aritmie ventricolari;
6. familiarità/background genetico (17, 38, 39).

L'inclusione del LGE per l'identificazione della cicatrice miocardica mediante caratterizzazione tissutale con RMC, con conseguente identificazione delle varianti fenotipiche della CA, rappresenta la novità più rilevante, mentre gli altri aggiornamenti costituiscono affinamenti diagnostici (**Figura 7**) (31-33, 40, 41).

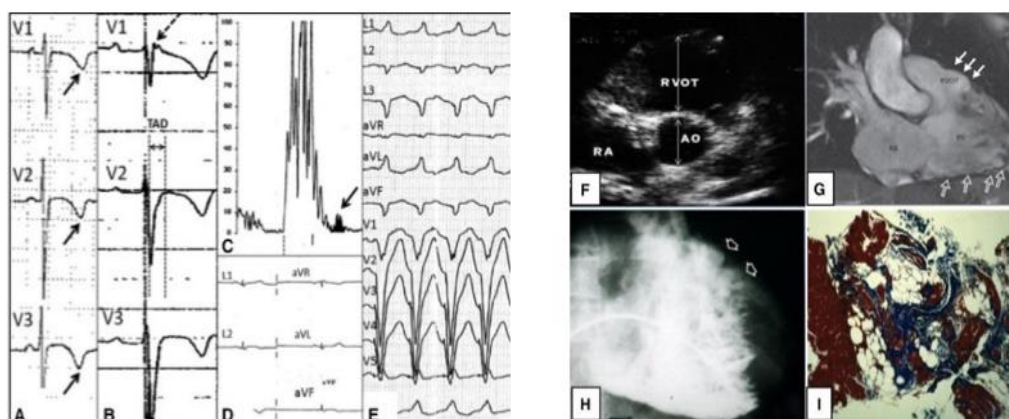


Figura 7. Caratteristiche cliniche, radiologiche e istologiche della forma classica di CA.

A: ECG con onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3). **B:** onde epsilon. **C:** potenziali tardivi. **D:** ECG con voltaggi ridotti nelle derivazioni periferiche. **E:** Tachicardia ventricolare con morfologia a blocco di branca sinistro. **F:** ecografia con evidente dilatazione ventricolare destra. **G:** sequenza di RMC secondo l'asse lungo dove si notano aneurismi multipli della parete ventricolare destra. **H:** angiografia con vistosa dilatazione ventricolare. **I:** pezzo istologico del ventricolo destro con marcata sostituzione fibroadiposa (24).

La **Tabella 4** riporta i criteri per la diagnosi del coinvolgimento del RV (colonna sinistra) e del LV (colonna destra) per ciascuna categoria.(14)

Tabella 4. Criteri diagnostici per cardiomiopatia aritmogena a fenotipo prevalentemente ventricolare destro o sinistro

Category	RV Phenotype	LV Phenotype
I. Morpho-functional ventricular abnormalities	Major - Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm <i>plus</i> one of the following: - global RV dilatation (increase of RV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex and BSA)^a - or - global RV systolic dysfunction (reduction of RV EF according to the imaging test specific nomograms for age and sex)^a Minor - Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall	Minor Global LV systolic dysfunction, with or without LV dilatation (increase of LV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex, and BSA)^a
II. Structural alterations	Major - Fibrous replacement of the myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty tissue, at histology Minor - Unequivocal RV LGE (confirmed in 2 orthogonal views) in ≥ 1 RV region(s) (excluding tricuspid valve)	Major "Ring-like" LV LGE (subepicardial or midmyocardial stria pattern) of ≥ 3 segments (confirmed in 2 orthogonal views), Minor - LV LGE (subepicardial or midmyocardial stria pattern) of 1 or 2 Bull's Eye segment(s) (in 2 orthogonal views) of the free wall, septum, or both (excluding patchy, focal or septal junctional LGE^{a,b})
III. Repolarization abnormalities	Major - Negative T waves in right precordial leads (V_1, V_2, and V_3) or beyond in individuals ≥ 14 year-old (in the absence of complete RBBB and not preceded by J-point/ST-segment elevation) Minor - Negative T waves in leads V1 and V2 in males ≥ 14 year-old (in the absence of RBBB and not preceded by J-point/ST-segment elevation) - Negative T waves beyond V3 in the presence of complete RBBB - Negative T waves beyond V3 in individuals < 14 year-old	Minor Negative T waves in left precordial leads (V_4-V_6) (in the absence of complete LBBB)
IV. Depolarization and conduction abnormalities	Minor - Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V1 to V3) - Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V1, V2, or V3 (in the absence of complete RBBB)	Major Low QRS voltages (< 0.5 mV peak to peak) in all limb leads in the absence of other causes (e.g. cardiac amyloidosis, obesity, emphysema, or pericardial effusion)
V. Arrhythmias	Major - Frequent ventricular extrasystoles (> 500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with non-inferior axis Minor - Frequent ventricular extrasystoles (> 500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with inferior axis ("RVOT pattern") - History of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia of unknown morphology	Minor - Frequent (> 500 per 24 h) or exercise-induced ventricular extrasystoles with a RBBB morphology or multiple RBBB morphologies (excluding the "fascicular pattern") - Non-sustained or sustained ventricular tachycardia with a RBBB morphology (excluding the "fascicular pattern") - History of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia of unknown morphology
VI. Family history/genetics	Major - Identification of a pathogenic ACM-gene variant in the patient under evaluation - ACM confirmed in a first-degree relative who meets diagnostic criteria - ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative Minor - Identification of a likely-pathogenic ACM-gene variant in the patient under evaluation - History of ACM in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets diagnostic criteria - Premature sudden death (< 35 years of age) due to suspected ACM in a first-degree relative - ACM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in second-degree relative	

Note best practice is to use a reference range derived using the diagnostic approach and the same segmentation method as for patients. ACM = arrhythmogenic cardiomyopathy; BSA = body surface area; EDV = end diastolic volume; EF = ejection fraction; ITF = International Task Force; LBBB = left bundle-branch block; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricle; RBBB = right bundle-branch block; RV = right ventricle; RVOT = right ventricular outflow tract.

^a Cut-off values of EDV and EF of the European TF criteria for respectively RV dilatation and systolic dysfunction are reported in Table 2.

^{a,b} Septal junctional LGE at the RV insertion points.

Poiché la CA è una cardiopatia strutturale e non un disordine genetico dei canali ionici, la diagnosi di qualsiasi variante fenotipicamente manifesta richiede che sia soddisfatto almeno un criterio, maggiore o minore, appartenente alla categoria I (ossia anomalie morfo-funzionali del RV) o alla categoria II (ossia anomalie strutturali del RV), in associazione con criteri di altre categorie.

Varianti geniche patogenetiche, alterazioni elettrocardiografiche o aritmiche isolate (ossia in assenza di criteri morfo-funzionali e strutturali) possono essere osservate in individui, per lo più familiari, con "CA preclinica" o "CA clinicamente silente". Queste fasi precoci riconosciute sono caratterizzate da uno sviluppo incompleto del fenotipo di malattia per assenza di anomalie strutturali (ossia cicatrice miocardica

evidente) e/o alterazioni morfo-funzionali (ossia disfunzione sistolica regionale o globale), che rappresentano un prerequisito per la diagnosi clinica di CA.¹

La diagnosi è considerata “definitiva” quando sono soddisfatti 2 criteri maggiori, oppure 1 criterio maggiore e 2 minori, oppure 4 criteri minori, relativi al RV o al LV provenienti da categorie diverse. Se i criteri morfo-funzionali e/o strutturali sono soddisfatti per entrambi i ventricoli, il paziente viene diagnosticato come ABVC.

Per la diagnosi di ALVC è richiesto almeno un criterio strutturale del LV (ossia LGE non ischemico del LV), maggiore o minore. Una diagnosi non definitiva di CA (“borderline” o “possibile”) viene posta in presenza di un numero totale inferiore di criteri diagnostici soddisfatti. I pazienti con CA non definitiva devono essere sottoposti a follow-up per valutare l’eventuale progressione della malattia nel tempo e il possibile raggiungimento dei criteri per una diagnosi definitiva (Figura 8).⁽¹⁶⁾

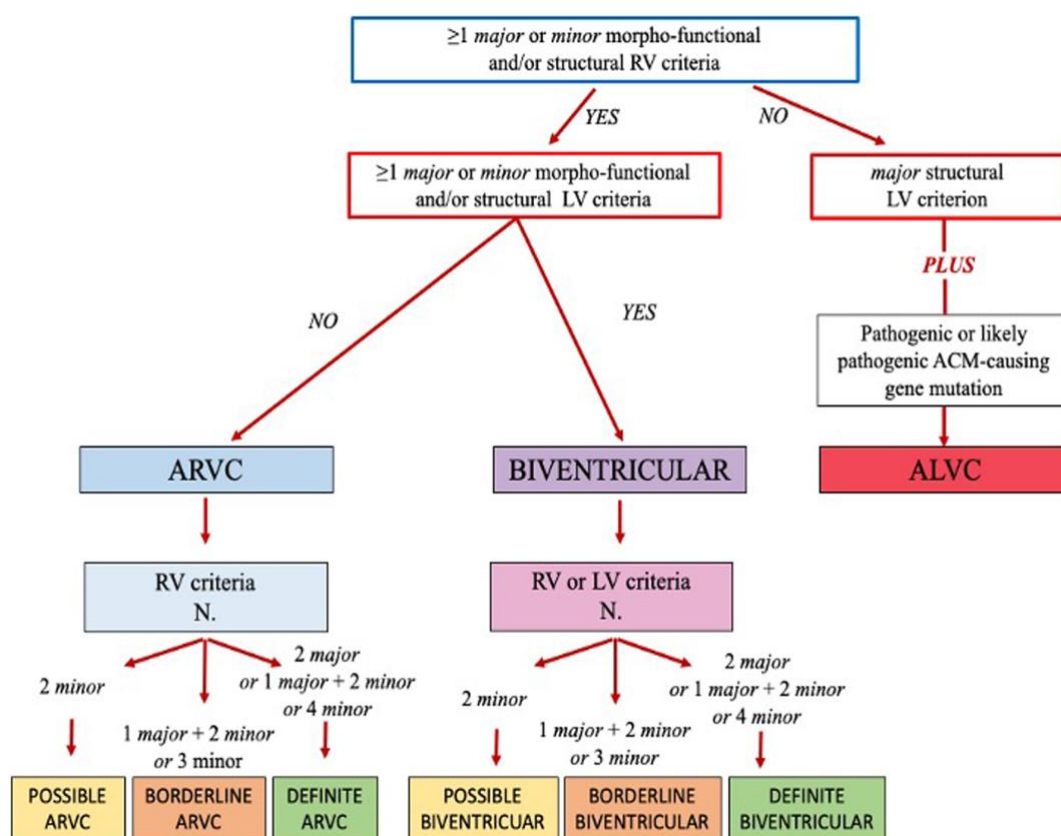


Figura 8 Algoritmo diagnostico per la CA.⁽¹⁶⁾

1.2.6. Alterazioni diagnostiche per CA

Sono qui descritte le alterazioni diagnostiche per CA. Vengono descritte in ordine di importanza come nella classificazione di Padova.(16, 17, 23, 34, 36)

1.2.6.1 Alterazioni morfo-funzionali

Le anomalie morfo-funzionali possono essere rilevate mediante ecocardiografia, RMC o angiografia ventricolare. Anche la tomografia computerizzata multistrato (MDCT) consente una valutazione accurata dei volumi e della funzione ventricolare, nonché l'identificazione di tessuto adiposo miocardico; può risultare utile ai fini diagnostici quando la RMC è controindicata per claustrofobia, presenza di ICD non compatibile con RMC o aritmie frequenti (42).

Il criterio morfo-funzionale maggiore del RV richiede la dilatazione globale del RV e/o la disfunzione sistolica del RV associata a significative anomalie regionali della cinetica parietale (ossia acinesia, discinesia, aneurisma o “bulging”)(39) .

Una quota di pazienti con ARVC non presenta aumento del volume del ventricolo destro (RV) e/o riduzione della funzione sistolica (40, 41, 43). Questo riscontro riflette la natura segmentaria delle aree di cicatrice miocardica, che possono non compromettere l'emodinamica globale del RV.

Per tale motivo, la presenza di anomalie della cinetica parietale del RV da sole (ossia in assenza di dilatazione e/o disfunzione sistolica globale del RV) è stata introdotta come criterio minore (40, 41, 43-45).

La dimostrazione della concomitante presenza di LGE offre la possibilità di aumentare la specificità diagnostica delle alterazioni regionali della contrattilità del RV (vedi sotto).

La disfunzione sistolica globale del LV (riduzione della frazione di eiezione del LV o riduzione dello strain longitudinale globale ecocardiografico) e le anomalie regionali della cinetica parietale del LV, con o senza dilatazione del LV, sono classificate come criteri morfo-funzionali minori a causa della bassa specificità per la diagnosi delle varianti a interessamento sinistro della CA, considerando che tali

anomalie morfo-funzionali del LV possono essere osservate in altre condizioni comuni, come la cardiopatia ischemica o le cardiomiopatie D/LC. È inoltre relativamente raro il reperto di marcata dilatazione LV (40, 41, 43, 46).

1.2.6.2 Alterazioni strutturali miocardiche

Le anomalie strutturali miocardiche possono essere rilevate mediante RMC o biopsia endomiocardica (EMB). Con la RMC è fondamentale lo studio del *late gadolinium enhancement* (LGE) dopo somministrazione di gadolinio. Questo particolare mezzo di contrasto viene trattenuto all'interno del tessuto connettivo e quindi nelle cicatrici fibrotiche del miocardio, permettendo così una vera e propria caratterizzazione tissutale in vivo (85). Grazie a questa tecnica risulta possibile rilevare anche le cicatrici non ischemiche non visibili all'ecografia ma che possono essere causa di eventi aritmici o morte improvvisa, soprattutto negli atleti. Le cicatrici fibrose possono essere presenti fin dalle fasi più precoci della storia naturale della malattia, rendendo questo esame fondamentale per la diagnosi anche ai primissimi stadi (86,87).

Con la RMC il criterio maggiore per il ventricolo destro è rispettato se sono presenti aree fibrose transmurali in almeno una regione della camera cardiaca in due sezioni ortogonali. Per quanto riguarda il ventricolo sinistro invece è particolarmente specifico il pattern ad anello, che indica il coinvolgimento circonferenziale subepicardico della parete libera e del setto lungo l'asse corto. È in ogni caso necessario il riscontro di una banda di fibrosi o LGE in più di un segmento per effettuare la diagnosi. Il coinvolgimento focale del ventricolo sinistro al LGE è non diagnostico in assenza di altri riscontri patologici (24,86,88,89). L'accuratezza può però migliorare confrontando la caratterizzazione tissutale con le anomalie cinetiche regionali (90–93).

Un'estensione ampia di LGE del LV, pari ad almeno 3 segmenti del modello "Bull's Eye", sia contigui nella stessa sezione in asse corto (pattern "ad anello") sia discontinui, è classificata come criterio maggiore in quanto altamente specifica, mentre un LGE segmentario che coinvolga 1 o 2 segmenti del LV secondo il modello Bull's Eye (escludendo LGE focale, irregolare o giunzionale settale non clinicamente rilevante) è considerato criterio minore (figura 9).(15, 32, 40, 47-50)

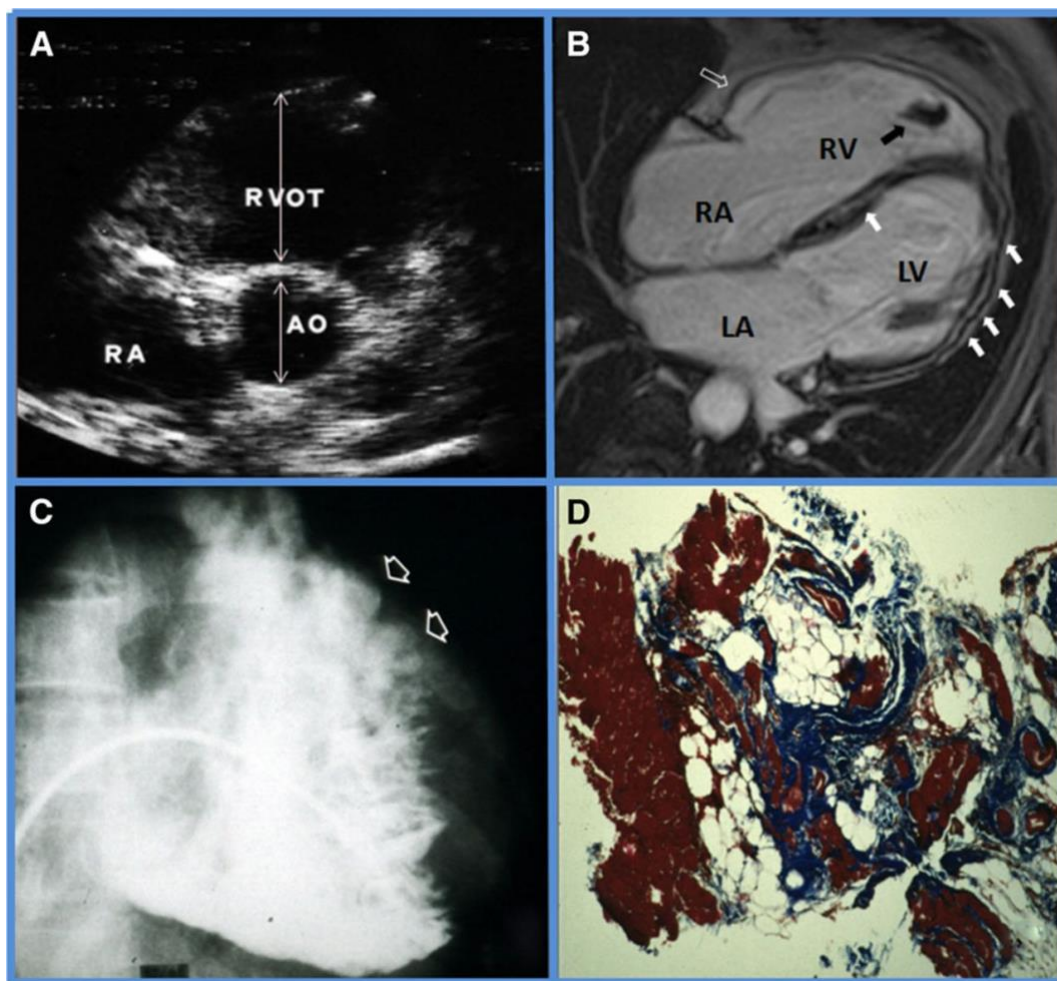


Figura 9. Diagnostica per immagini della CA. Anomalie morfofunzionali e istologiche rilevate mediante imaging e biopsia endomiocardica.

A, Ecocardiogramma bidimensionale (vista parasternale in asse corto) che mostra dilatazione del tratto di efflusso del ventricolo destro (PSAX-RVOT = 37 mm). **B**, Frame diastolico della vista a 4 camere nelle sequenze post-contrasto alla risonanza magnetica cardiaca, che evidenzia dilatazione biventricolare e assottigliamento parietale, con presenza di un trombo all'apice del ventricolo destro (freccia nera), estroflessione diastolica della regione peritricuspide (freccia bianca vuota) e enhancement tardivo intramiocardico da gadolinio dovuto a cicatrice fibroadiposa che coinvolge la parete libera del ventricolo sinistro (freccie bianche piene) e il setto (freccia bianca piena). **C**, Angiografia che mostra dilatazione del ventricolo destro con estroflessione del tratto di efflusso del ventricolo destro (freccie). **D**, Biopsia endomiocardica che evidenzia perdita di miociti con sostituzione fibroadiposa. AO indica aorta; LA, atrio sinistro; LV, ventricolo sinistro; RA, atrio destro.(34)

Alterazioni elettrocardiografiche della ripolarizzazione

Tra le alterazioni della ripolarizzazione, l'inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali destre V1, V2 e V3 o oltre rappresenta un criterio maggiore per ARVC 1 individui con completo sviluppo puberale (generalmente di età ≥ 14 anni) (Figura 10). (39, 51-54)

Sono escluse le onde T negative in V1–V3 associate a sopraslivellamento del punto J/tratto ST dovuto a ripolarizzazione precoce, nonché quelle associate a blocco completo di branca destra (RBBB).

L'inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali destre V1 e V2 è classificata come criterio minore per ARVC nei maschi di età ≥ 14 anni, in assenza di RBBB e di sopraslivellamento del punto J/tratto ST. L'inversione dell'onda T che si estende oltre V3, sia in presenza di RBBB completo sia in soggetti di età < 14 anni, costituisce anch'essa un criterio minore.

1.2.6.3. Alterazioni elettrocardiografiche della depolarizzazione

I marker elettrocardiografici di disturbi della conduzione del ventricolo destro (RV), in assenza di blocco di branca destra (RBBB), sono considerati criteri minori e comprendono il prolungamento della durata del QRS nelle derivazioni precordiali destre con ritardata ascesa dell'onda S (ritardo di attivazione terminale > 55 ms), con o senza frammentazione del QRS, e le onde epsilon post-eccitatorie (ossia segnali a bassa ampiezza e alta frequenza tra la fine del complesso QRS e l'inizio dell'onda T)(39).

Il pattern dell'“onda epsilon” è stato classificato come criterio minore, poiché fortemente influenzato dalla frequenza di campionamento e dal filtraggio dell'ECG ed è soggetto a elevata variabilità inter-osservatore .(55)

Un criterio maggiore per il coinvolgimento del ventricolo sinistro (LV) è rappresentato dal pattern di bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni periferiche ($< 0,5$ mV in tutte le derivazioni periferiche), che riflette la sostituzione del miocardio subepicardico del LV con tessuto cicatriziale (in assenza di altre possibili cause quali amiloidosi cardiaca, enfisema, versamento pericardico o obesità) (41).

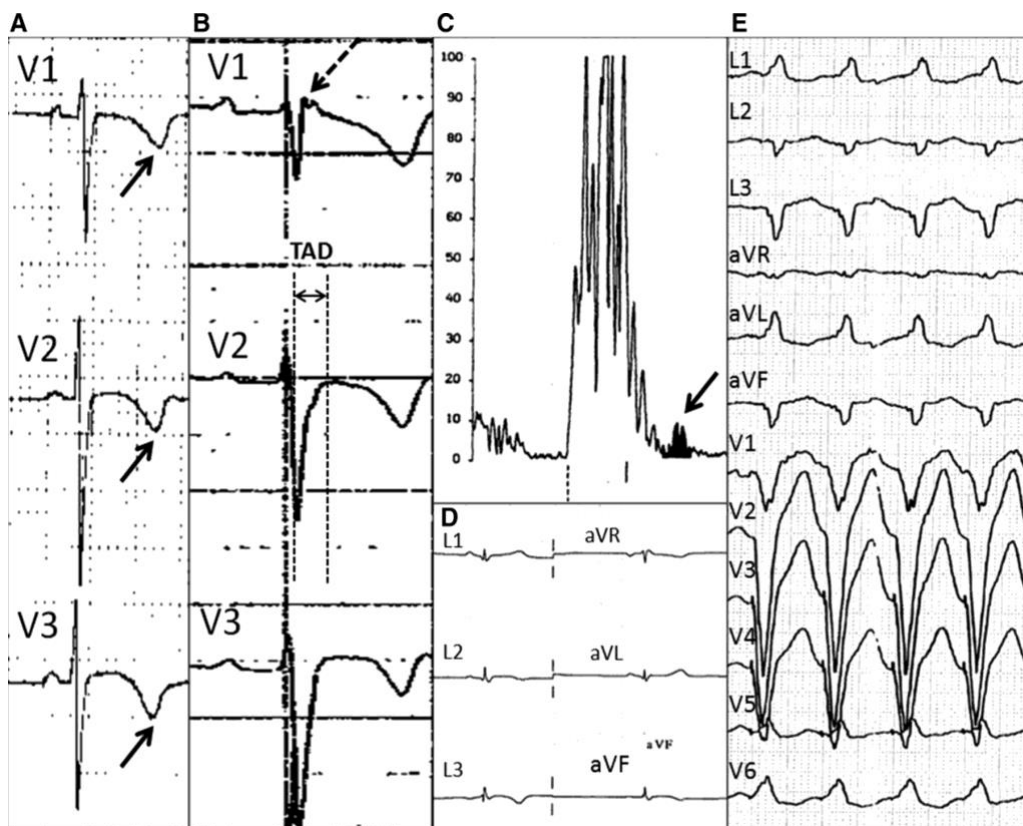


Figura 10 Aspetti ECGrafici nella CA.

A, Alterazioni della ripolarizzazione nelle derivazioni precordiali destre, caratterizzate da onde T negative nelle derivazioni da V1 a V3. **B**, Anomalie della depolarizzazione costituite da onde epsilon (freccia) e prolungamento del complesso QRS dovuto a un ritardo nella salita dell'onda S, con conseguente significativo ritardo dell'attivazione terminale (TAD). **C**, Potenziali tardivi all'ECG ad alta risoluzione (signal-averaged ECG). **D**, Bassi voltaggi del complesso QRS ($<0,5$ mV) nelle derivazioni degli arti. **E**, Tachicardia ventricolare con morfologia di blocco di branca sinistra e asse superiore.(34)

1.2.6.4. Aritmie ventricolari

Le aritmie ventricolari devono essere valutate non solo in termini di numero assoluto (ossia battiti ventricolari prematuri – PVBs $>500/24$ ore) e di complessità (tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta), ma anche in base alla morfologia dei PVBs, che consente di identificare la regione di origine dell'aritmia. È quindi clinicamente rilevante registrare l'aritmia ventricolare su ECG a 12 derivazioni mediante test da sforzo o monitoraggio Holter a 12 derivazioni nelle 24 ore. La documentazione di PVBs, tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS) o

sostenuta (TVS) con morfologia da blocco di branca sinistra (BBSx) e asse non inferiore presenta una maggiore specificità per la malattia (criterio maggiore per aritmie ventricolari) rispetto alle aritmie ventricolari con morfologia LBBB/asse inferiore (criterio minore per aritmie ventricolari), poiché quest'ultima indica un'origine nel tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT), che è più frequentemente correlata a un'aritmia idiopatica del RVOT (15, 56).

Una morfologia da blocco di branca destra (RBBB) dei battiti ventricolari prematuri (PVBs) o della tachicardia ventricolare (VT) può indicare un'origine nel ventricolo sinistro (LV) (57).

Il pattern caratterizzato da BBDx e asse superiore, con QRS largo positivo in V1 e transizione precordiale tardiva verso QRS negativo (oltre V3), è frequentemente registrato in associazione con una cicatrice del LV che interessa la parete laterale o infero-laterale, come tipicamente osservato nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena biventricolare (ABVC) o con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro (ALVC) (40, 46, 58).

1.2.6.5. Anamnesi familiare/genetica molecolare

Sebbene i criteri diagnostici includano la valutazione dell'anamnesi familiare e della genetica molecolare, è raccomandata cautela nell'interpretazione dei risultati del test genetico alla luce del rischio di sovradiagnosi o diagnosi errata (59).

L'identificazione di una variante genica patogenetica associata ad CA, secondo la classificazione ACMG del 2015, è considerata criterio diagnostico maggiore, mentre una variante probabilmente patogenetica è classificata come criterio diagnostico minore.

I criteri relativi all'anamnesi familiare sono soddisfatti anche quando la malattia è confermata, mediante esame patologico o criteri diagnostici, in un parente di primo grado (criterio maggiore) o di secondo grado (criterio minore). La morte cardiaca improvvisa (SCD) prematura (<35 anni) dovuta a sospetta CA in un parente di primo grado è classificata come criterio minore (60).

1.2.7. Storia naturale della CA

La malattia è spesso silente nelle sue prime fasi e le manifestazioni compaiono in età molto diverse nei vari soggetti. In genere le presentazioni sintomatiche sono molto rare nell'infanzia e nella prima adolescenza, per poi aumentare gradualmente e raggiungere il picco attorno ai 30 anni (1,2).

Dal 1982 in Italia è obbligatorio lo screening per poter partecipare ad attività sportive agonistiche, ciò ha permesso di ridurre l'incidenza delle morti improvvise e di raccogliere dati epidemiologici più validi (35).

Il tasso di mortalità è diverso in base agli studi presi in considerazione con i più ottimisti che indicano uno 0,08% annuo (1), mentre i più pessimisti arrivano al 4% (18).

Le casistiche che hanno raccolto i dati più infausti sono state quelle effettuate da centri terziari, poiché in questi afferiscono i casi più gravi (37).

Un problema di questi studi è quello di non aver preso in considerazione tutti quei pazienti che hanno avuto come primo segno di malattia la morte improvvisa. Essa è infatti una modalità di presentazione tutt'altro che inusuale. A rafforzare questo concetto uno studio americano ha evidenziato come la morte improvvisa sia stata la prima manifestazione nel 23% dei casi (2).

1.2.8. La stratificazione del rischio aritmico

La CA comporta un elevato rischio di aritmie ventricolari (incidenza 3.7–10% per anno)(61, 62).

La prognosi della S/AC dipende principalmente dalla malignità delle aritmie ventricolari, e secondariamente dalla gravità della disfunzione sistolica ventricolare e dello scompenso cardiaco, che si manifestano in una minoranza di pazienti con malattia avanzata (63, 64).

A differenza della D/HC, nella ALVC la patogenesi delle aritmie ventricolari potenzialmente letali non è limitata alla disfunzione del ventricolo sinistro (LV),

ma è strettamente correlata all'estensione della fibrosi miocardica, che rappresenta un fattore di rischio aritmogeno indipendente. (10, 21, 40)

Una metanalisi di 52 studi di coorte (per un totale di 5485 pazienti con ARVC) ha riportato un'incidenza di SCD di circa 0.7% per anno nei pazienti con ARVC senza ICD, e un'incidenza significativamente più bassa (0.65 per 1000 pazienti per anno) nei portatori di defibrillatore impiantabile (ICD) (**Figura 11**). (65)

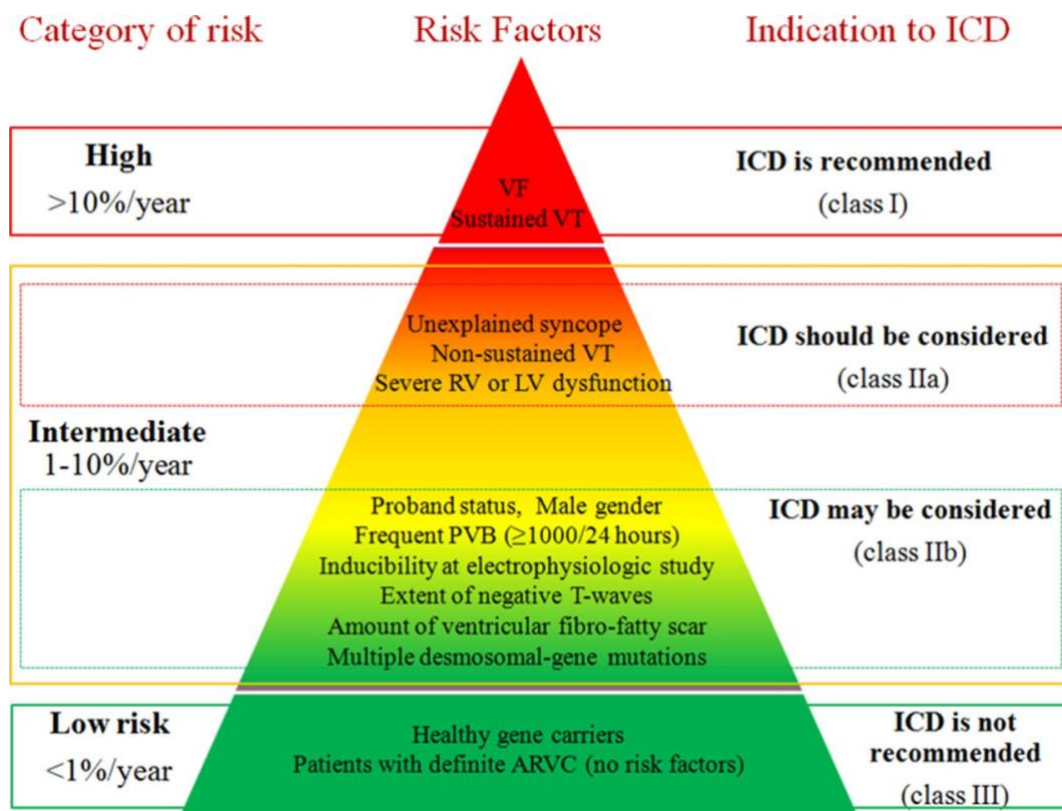


Figura 11. Stratificazione del rischio aritmico nella CA. (34)

1.2.8.1. Caratteristiche cliniche

I dati disponibili suggeriscono che una malattia miocardica più estesa conferisca un rischio più elevato di aritmie ventricolari maligne/SCD. In particolare, la dilatazione del ventricolo destro e/o la disfunzione sistolica (in particolare la riduzione della fractional area change, FAC)(66), il coinvolgimento del ventricolo sinistro, lo scompenso cardiaco manifesto(67) e l'evidenza di progressione strutturale della malattia sono stati associati a un rischio più elevato di SCD (68, 69).

Una storia di sincope recente (nei 6–12 mesi precedenti) è anch'essa associata a un rischio aumentato di SCD (70-72).

L'attività fisica ad alta intensità è stata correlata a un esordio clinico più precoce, a un rischio più elevato di aritmie ventricolari/SCD e a una maggiore probabilità di sviluppo di scompenso cardiaco progressivo fino al trapianto cardiaco (73). Pertanto, l'esercizio fisico ad alta intensità non è raccomandato nei pazienti con CA (e nei soggetti portatori di mutazione genetica ma fenotipo negativo) (74).

1.2.8.2. Background genetico

Nella maggior parte dei casi, l'CA è una malattia ereditaria associata a varianti patogenetiche nei geni dei desmosomi o, meno frequentemente, in geni non desmosomiali. La maggior parte delle varianti segue un modello di trasmissione autosomico dominante con penetranza incompleta, ad eccezione della variante completamente penetrante TMEM43 p.S358L, associata a cardiomiopatia progressiva e alto rischio aritmico(75).

I pazienti con mutazioni presentano un esordio più precoce della malattia(76), e coloro che presentano più di una mutazione hanno un rischio maggiore di aritmie ventricolari in età più giovane e una prognosi complessivamente peggiore. La penetranza nei familiari è circa del 30%, e un test genetico positivo identifica individui a più alto rischio di sviluppare aritmie ventricolari(76). Tuttavia, vi sono dati contrastanti sul valore predittivo indipendente del background genetico per la SCD nell'ARVC(65).

È importante sottolineare che alcune mutazioni non desmosomiali (ad esempio TMEM43, LMNA, PLN) sono associate a un rischio particolarmente elevato di SCD.

1.2.8.3. Marcatori d'instabilità elettrica

Una storia di TVS (più spesso con morfologia da blocco di branca sinistra) è stata identificata come forte predittore di aumento del rischio di SCD nell'CA. Alcuni studi hanno inoltre evidenziato un'associazione tra altri marker di instabilità elettrica e rischio di SCD, tra cui tachicardia ventricolare non sostenuta (NSVT) e frequenti extrasistoli ventricolari (**Figura 12**). (61)

1.2.8.4 Fibrosi miocardica e infiltrazione adiposa

L'evidenza di fibrosi e infiltrazione adiposa alla RMC è stata associata a un aumento del rischio di eventi avversi (SCD/SCD abortita, interventi appropriati dell'ICD), con prognosi peggiore nelle forme a predominanza sinistra e nelle forme biventricolari rispetto alla cardiomiopatia isolata del RV(77).

Inoltre, la RMC può essere utile nella diagnosi differenziale di sospetta sarcoidosi cardiaca (anche mediante PET con ^{18}F -fluorodesossiglucosio), miocardite, malattia di Chagas o altre condizioni che possono mimare l'ARVC.

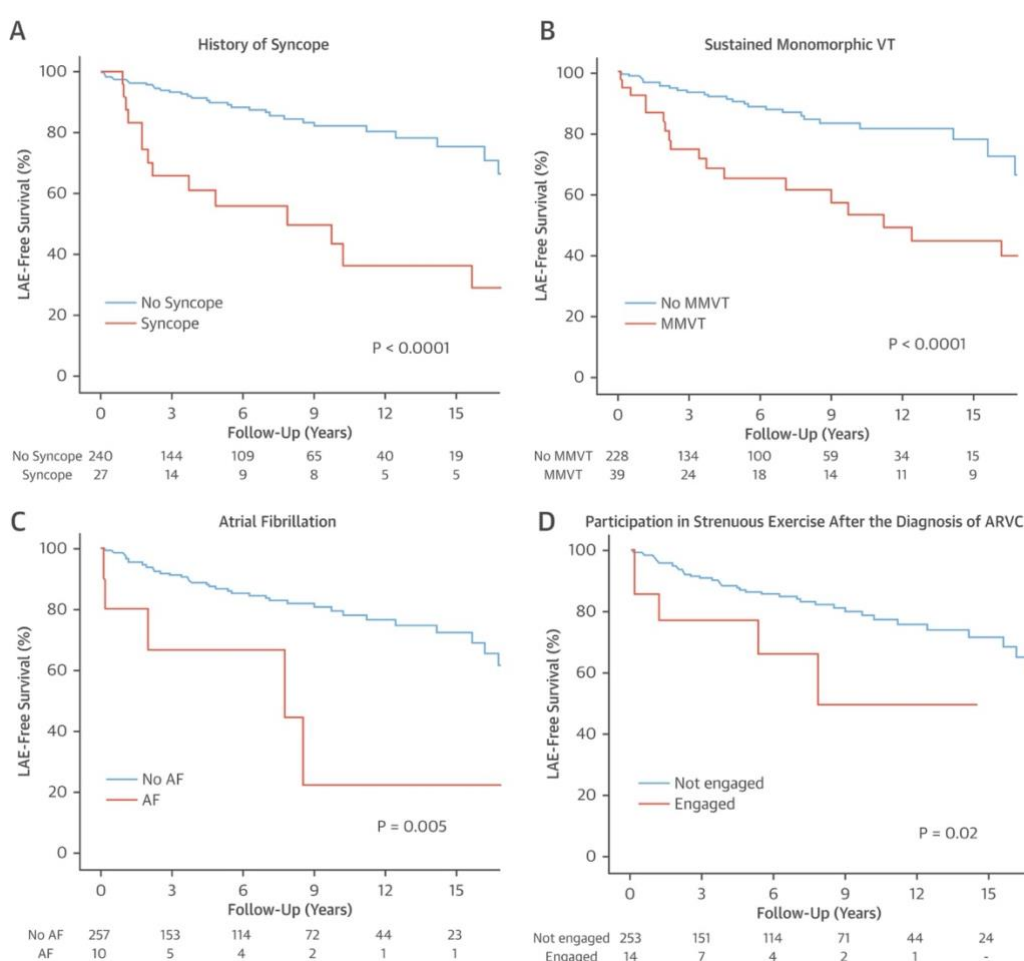


Figura 12. Incidenza di eventi aritmici potenzialmente fatali.(61)

Stima di Kaplan-Meier della sopravvivenza cumulativa libera dal primo evento aritmico potenzialmente letale (LAE) durante il follow-up, che varia significativamente in base alla presenza o assenza di: (A) anamnesi di sincope, (B) tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta (MMVT), (C) fibrillazione atriale (AF), (D) partecipazione ad attività fisica intensa dopo la diagnosi. L'analisi è stata effettuata alla presentazione in 267 pazienti che non avevano

manifestato un LAE iniziale. LAE = evento aritmico potenzialmente letale; MMVT = tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta; VT = tachicardia ventricolare.

1.2.9. Stile di vita e terapia antiaritmica

L'obiettivo della gestione clinica dell'ARVC è migliorare i sintomi, ridurre la velocità di progressione della malattia e prevenire le complicanze, TV sostenute e morte aritmica, in particolare.

Il rischio aritmico è risultato più che raddoppiato nei soggetti praticanti attività sportiva intensa (**Figura 13**).⁽⁷³⁾ La sospensione dell'attività fisica intensa ha dimostrato di poter rallentare la progressione della malattia e ridurre il carico di aritmie ventricolari^(78, 79).

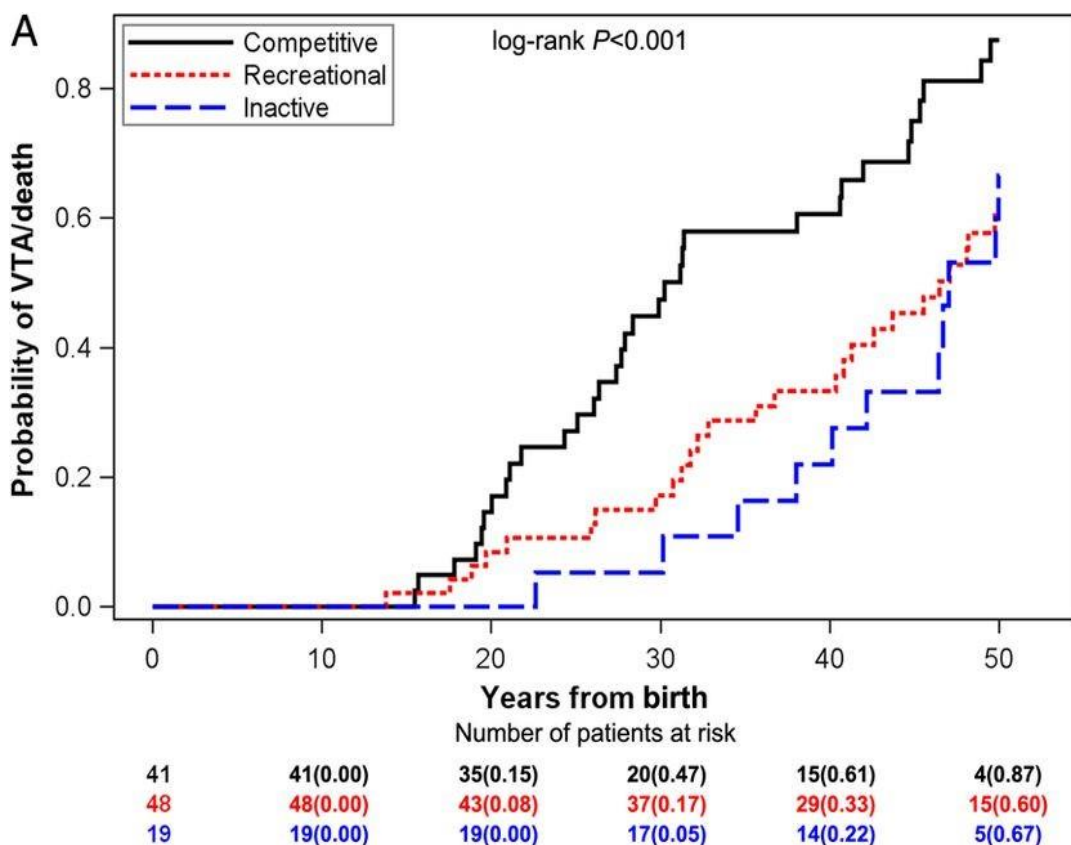


Figura 13. Incidenza di tachiaritmie ventricolari o morte dalla nascita nei soggetti inattivi oppure praticanti attività sportiva a scopo ricreativo oppure agonistico.⁽⁷³⁾

I beta-bloccanti rappresentano la prima opzione per ridurre il carico aritmico attraverso la diminuzione del tono adrenergico, in particolare durante l'esercizio

fisico. La titolazione alla dose massima tollerata è stata associata, in studi osservazionali retrospettivi, a un miglioramento della sopravvivenza libera da aritmie ventricolari maggiori(80).

L'amiodarone è frequentemente utilizzato quando i beta-bloccanti non riescono a controllare le aritmie(78, 79, 81). Tuttavia, deve essere impiegato con cautela nel trattamento a lungo termine, specialmente nei pazienti giovani, dati suoi importanti effetti collaterali (ipo- ipertiroidismo, discromia cutanea ma anche reazioni gravi come la sindrome di Stevens-Johnson, depositi corneali, fibrosi polmonare, epatiti acute e croniche). Il sotalolo è utilizzato da molti anni, ma le evidenze sulla sua efficacia restano limitate e contrastanti(82, 83). La flecainide o, ancor meglio, l'associazione di flecainide e beta-bloccanti, è risultata efficace in piccole coorti (84, 85). L'esperienza con altri antiaritmici (dofetilide, ranolazina) è limitata a piccole serie di casi (79, 84). In generale, la terapia antiaritmica è considerata di limitata efficacia nella prevenzione delle recidive di aritmie ventricolari maggiori in pazienti con cardiomiopatia aritmogena.(86)

1.2.10. La terapia transcateretere

Un approccio endocardico e/o epicardico complesso, guidato da mappaggio elettroanatomico tridimensionale (3D), può essere raccomandato, ma con un'elevata percentuale di recidiva (30–50% anche in centri esperti)(79, 87-89). In una serie di 62 pazienti consecutive riferiti per ablazione transcateretere, questa eseguita per via endocardica e, in caso di inefficacia, anche la via epicardica, è risultata efficace in 39 (63%) dei pazienti. Durante un follow-up di 56 ± 44 mesi dopo l'ultima ablazione, la sopravvivenza libera da TV è stata del 71% e con 39 (64%) pazienti trattati solo con beta-bloccanti o con nessun farmaco.(90) In un'altra serie di 24 pazienti con cardiomiopatia da varianti della desmoplachina sottoposti ad ablazione transcateretere per TV, l'ablazione è stata eseguita per via endocardica 18 casi (75.0%) ed epicardica in 16. Recidive di TV si sono verificate in 13 pazienti (54.2%) durante un follow-up di 2.9 anni (Q1-Q3: 1.8-5.5 anni) con una significativa riduzione del numero di eventi per paziente per anno. Due pazienti hanno necessitato di trapianto cardiaco e 4 sono deceduti (3 per scompenso cardiaco ed uno di morte non cardiaca).(91)

È stata utilizzata anche la denervazione simpatica(92). La neuromodulazione acuta con il blocco del ganglio stellato è utile nello storm aritmico in associazione a trattamento farmacologico e la denervazione simpatica, mono o bilaterale, può essere considerata nei casi di shock appropriati refrattari a terapia medica. Tali procedure non garantiscono una protezione adeguata contro la SCD, ma possono essere utili nel ridurre il carico di tachicardia ventricolare (VT) e il rischio di “tempesta aritmica”(78).

1.2.11. Indicazioni ai defibrillatori impiantabili

1.2.11.1. Prevenzione secondaria

I defibrillatori impiantabili (ICD) riducono la mortalità nei sopravvissuti ad arresto cardiaco e nei pazienti che hanno presentato aritmie ventricolari sostenute sintomatiche(93). L'ICD è raccomandato in questi pazienti con l'obiettivo di prolungarne la sopravvivenza. La decisione di impianto deve comunque considerare l'opinione del paziente, la qualità di vita e l'assenza di altre patologie con prognosi infausta a breve termine.

1.2.11.2. Prevenzione primaria

La maggior parte delle evidenze sui risultati nei pazienti con CA e sui relativi predittori deriva da studi osservazionali retrospettivi, generalmente di piccole dimensioni(62). Una revisione sistematica e metanalisi (n = 18 studi) ha mostrato un rischio medio di aritmie ventricolari compreso tra il 3.7% e il 10.6% per anno, e ha identificato sesso maschile, disfunzione del RV e precedente VT/VF (non sostenuta o sostenuta) come predittori significativi(62).

Il primo tentativo strutturato di stratificazione del rischio per l'impianto di ICD risale al documento di consenso della Task Force Internazionale del 2015(79). Successivamente, uno studio (n = 365) ha proposto una modifica con migliore capacità discriminativa(94). Anche le linee guida AHA/ACC/HRS del 2017(95) e il consenso HRS del 2019 hanno fornito approcci alternativi.

Un modello predittivo sviluppato su una coorte multicentrica ($n = 528$) utilizza sesso, età, sincope recente, NSVT, numero di extrasistoli ventricolari (VE), numero di derivazioni con inversione dell'onda T e frazione di eiezione del ventricolo destro (RVEF) per stimare individualmente il rischio di aritmie ventricolari sostenute (arvcrisk.com)(96).

Studi comparativi hanno suggerito che un rischio stimato a 5 anni $\geq 12,5\% - 25\%$ rappresenti una soglia utile per considerare l'impianto di ICD(97-99). Tuttavia, validazioni esterne hanno mostrato una possibile sovrastima del rischio nei pazienti a rischio inferiore(98, 100, 101), pur confermando una buona capacità discriminativa del modello.

Pertanto, si raccomanda un approccio combinato che integri diversi strumenti di stratificazione del rischio per personalizzare la decisione sull'impianto di ICD. La decisione finale deve essere condivisa con il paziente, considerando rischi competitivi (scompenso cardiaco, ictus), età, comorbidità, complicanze legate al dispositivo e preferenze individuali.

Nei pazienti con CA sono frequenti VT sostenute, ben tollerate, che non evolvono necessariamente in SCD. In questi casi gli interventi appropriati dell'ICD tendono a sovrastimare il rischio reale di SCD.(102) Alcuni studi hanno proposto di considerare come endpoint VT rapide (>250 bpm)(103), ma tali punteggi non sono ancora adeguatamente validati. Sebbene VT lente possano non essere immediatamente letali, non è noto con quale frequenza possano degenerare in VT più rapide o fibrillazione ventricolare (VF). È quindi ragionevole considerare l'ICD in prevenzione primaria in tutti i pazienti a rischio di aritmie ventricolari sostenute. Il ruolo dello studio elettrofisiologico (PES) nella stratificazione del rischio nei pazienti con ARVC, in particolare asintomatici, non è ben definito(62, 71). Tuttavia, l'inducibilità di VT monomorfa sostenuta (SMVT) al PES può aggiungere valore nei pazienti con sintomi suggestivi di aritmia ventricolare sostenuta, come supportato anche dalle linee guida(37).

1.3. I nuovi defibrillatori impiantabili

1.3.1 Il defibrillatore sottocutaneo

Il defibrillatore sottocutaneo (S-ICD) è emerso come una valida alternativa per il trattamento della CA. Si tratta di uno sviluppo relativamente recente con i primi trial con impianti temporanei iniziati nel 2001 ed il primo impianto permanente che risale al 2008.(104)

L'S-ICD è costituito da un generatore di impulsi sottocutaneo posizionato in sede medio-ascellare sul lato sinistro della parete toracica e da un elettrocatteter sottocutaneo parasternale con una bobina di 8 cm (**Figura 14**). (104) Gli studi iniziali a breve termine hanno dimostrato che la soglia media di defibrillazione in questa posizione era di circa 35 J. Incorporando un margine di sicurezza più elevato rispetto agli ICD transvenosi (TV-ICD), l'output dell'S-ICD è stato impostato a 80 J, determinando un generatore circa due volte più grande rispetto a quello dei TV-ICD. (105)

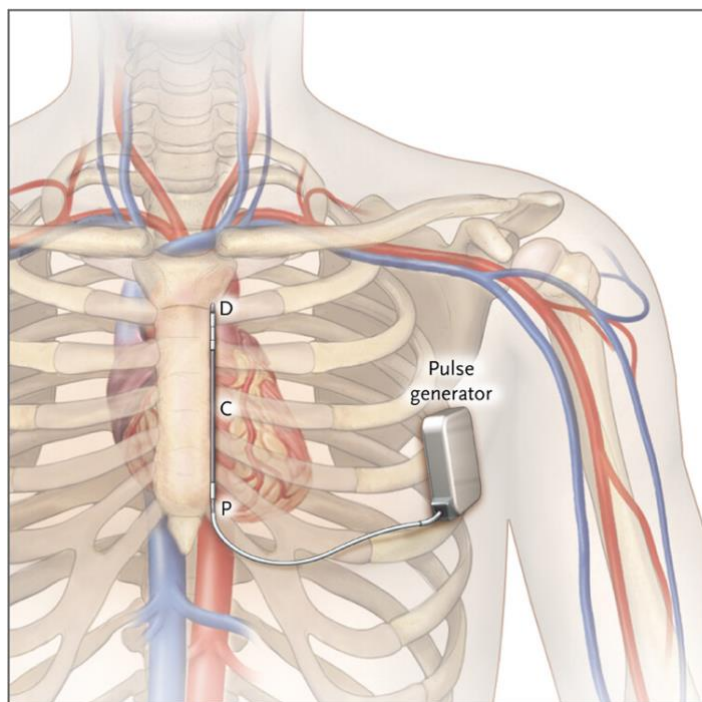


Figura 14. Disposizione dei componenti del S-ICD: elettrodi di sensing distali (D) e prossimali (P), elettrodo a bobina parasternale (C) e generatore laterale sinistro sottocutaneo.(104)

Dopo l'introduzione iniziale, il dispositivo di seconda generazione è stato ulteriormente migliorato nel 2015. Il dispositivo ha avuto una riduzione delle dimensioni del 20% associata a un aumento del 40% della durata della batteria. Inoltre, è diventato disponibile il monitoraggio remoto domiciliare.

L'attuale dispositivo di terza generazione, commercializzato nel 2016, è compatibile con la risonanza magnetica, include un monitor per la fibrillazione atriale e integra un nuovo algoritmo progettato per ridurre al minimo le terapie inappropriate. Un dispositivo di quarta generazione è attualmente in fase di sviluppo.

Questa revisione descrive le considerazioni relative all'impianto, la selezione dei pazienti e gli sviluppi nella risoluzione dei problemi, basandosi sulle evidenze disponibili degli ultimi 15 anni, e fornisce inoltre prospettive future.

1.3.1.1 Impianto dell'S-ICD

L'S-ICD può essere impiantato utilizzando repere anatomici senza fluoroscopia. Tuttavia, la fluoroscopia eseguita prima dell'impianto può essere utile in alcuni pazienti, come pazienti molto alti o pazienti con deformazioni anatomiche del torace, per determinare il posizionamento ottimale del generatore e dell'elettrocattetere.

Al momento della sua introduzione, l'impianto richiedeva 3 incisioni: una incisione sul lato laterale sinistro del torace lungo la piega inframammaria per la creazione della tasca del generatore di impulsi e 2 incisioni parasternali, una inferiore e una superiore, per il posizionamento dell'elettrocattetere.

Tuttavia, nel 2013 è stata sviluppata una tecnica a 2 incisioni, nella quale l'incisione parasternale superiore viene omessa e l'elettrocattetere viene tunnelizzato sopra lo sterno con una guaina peel-away standard da 11F attraverso l'incisione parasternale inferiore.(106)

Questo approccio riduce sia il tempo della procedura sia il rischio di infezione e offre risultati estetici favorevoli. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra le tecniche in termini di shock appropriati o inappropriati, infezioni o dislocazione dell'elettrocatteter. Pertanto, la tecnica a 2 incisioni è stata sempre più utilizzata nel tempo.(107)

Entrambe le tecniche possono essere eseguite anche in pazienti con sternotomia senza compromettere l'integrità dell'elettrocatteter dell'S-ICD.(108)

Il generatore di impulsi può essere impiantato sottocute, in posizione intermuscolare tra muscolo dentato anteriore e grande dorsale(109), submuscolare sotto la fascia del muscolo dentato anteriore,(110) oppure sotto il muscolo dentato anteriore.(111)

Gli approcci intermuscolare e submuscolare migliorano l'efficacia del dispositivo e riducono le complicanze della tasca, come erosione e fastidio, migliorando inoltre il risultato estetico nei soggetti magri e prevenendo la migrazione del dispositivo nei pazienti obesi.(109, 112)

La tecnica intermuscolare è stata ampiamente adottata dai clinici negli ultimi anni; i dati relativi alle tecniche submuscolari sono invece limitati. Inoltre, l'approccio submuscolare è più complesso e richiede particolare attenzione per prevenire danni ai nervi toracici lunghi e per garantire una adeguata gestione del dolore.(110)

1.3.1.2. Test della soglia di defibrillazione

Dopo l'impianto, è raccomandato un test della soglia di defibrillazione per confermare il corretto funzionamento dell'S-ICD. Un impianto subottimale dell'S-ICD aumenta la soglia di defibrillazione e il rischio di fallimento della conversione delle tachiaritmie ventricolari (VTs).(113)

La modellizzazione computerizzata e l'esperienza clinica hanno dimostrato che la quantità di tessuto tra la bobina e lo sterno, la quantità di tessuto tra il generatore di impulsi e la parete toracica, la posizione antero-posteriore del generatore di impulsi sulla parete toracica e l'indice di massa corporea influenzano maggiormente la soglia di defibrillazione.(114) Questi determinanti sono incorporati nel PRAETORIAN (PRospective randomized compARative trial of subcutanEous implanTable cardiOverter-defibrillatoR ImplANtation with and without DeFibrillation Testing) score, che viene calcolato sulle radiografie del torace dopo

l'impianto per identificare i pazienti con posizione dell'impianto subottimale e conseguente elevato rischio di fallimento della conversione.(114, 115)

Il PRAETORIAN score si è dimostrato uno strumento affidabile per prevedere il successo del test della soglia di defibrillazione (DFT), con un punteggio inferiore a 90 che mostra un valore predittivo negativo del 99% per un DFT efficace.(116, 117)

Lo studio PRAETORIAN-DFT ha valutato se il calcolo del PRAETORIAN score è non-inferiore al test di defibrillazione (DFT) rispetto all'efficacia sul primo shock negli eventi spontanei. Sono stati randomizzati 965 pazienti a DFT e calcolo del PRAETORIAN score dopo nuovo impianto di S-ICD. Una DFT efficace era stata definita come la conversione di un'aritmia ventricolare inducibile in <5 secondi dallo shock entro 2 tentativi. Dei 457 pazienti studiati con DFT in accordo col protocollo, 445 (97%) hanno avuto una DFT efficace e 12 (3%) inefficace. Un PRAETORIAN score ≥ 90 ha mostrato un valore predittivo positivo del 25% per DFT inefficace, e un PRAETORIAN score <90 ha avuto un valore predittivo negativo del 99% per DFT efficace. Uno score PRAETORIAN ≥ 90 è risultato il più potente fattore indipendente per inefficacia della DFT (rischio relativo 33.77; intervallo di confidenza del 95%, 6.13-279.95; $P < .001$). (117)

Poiché il PRAETORIAN score viene calcolato dopo l'impianto, sono state proposte strategie periprocedurali per evitare il test di defibrillazione, tra cui l'uso della misurazione dell'impedenza di shock ad alto voltaggio sincronizzato con il QRS da 10 J e della misurazione dell'impedenza di shock a basso voltaggio.(118) Tuttavia, è necessaria cautela nell'affidarsi esclusivamente alle misurazioni di impedenza, poiché un posizionamento troppo anteriore del generatore con massa cardiaca insufficiente tra i componenti può determinare una defibrillazione inefficace nonostante una bassa impedenza.

Inoltre, un aumento dell'impedenza di shock durante la sostituzione del generatore non è risultato associato al fallimento del DFT.(119) Pertanto, le misurazioni di impedenza dovrebbero sempre essere associate alla verifica di un posizionamento adeguato. La fluoroscopia in posizione supina differisce dalla radiografia del torace eseguita in posizione eretta e lo spostamento del dispositivo dovuto al cambio di posizione dovrebbe essere preso in considerazione.(119)

1.3.1.3. Anestesia

A causa di una maggiore area di dissezione dei tessuti rispetto all'impianto di un TV-ICD e della tunnelizzazione sul periostio sternale, durante l'impianto di un S-ICD è necessario un livello più elevato di sedazione e analgesia.

Tradizionalmente è stata preferita l'anestesia generale combinata con analgesia locale; tuttavia, sono possibili anche strategie anestesiológicas alternative, come la monitored anesthesia care e i blocchi nervosi regionali.(120, 121)

1.3.1.4. Selezione dei pazienti

Il S-ICD può essere preso in considerazione quando non è necessario la stimolazione cardiaca (*pacing*) per bradicardia, la resincronizzazione cardiaca o il *pacing* antitachicardia (ATP), in quanto l'elettrocatteter extravascolare non consente opzioni di stimolazione.(122)

Nel trial PRAETORIAN, 849 pazienti con indicazione all'impianto di ICD sono stati randomizzati a ricevere un S-ICD o un TV-ICD. Durante un follow-up mediano di 49 mesi è stata dimostrata la non inferiorità per l'end point primario costituito da complicanze correlate al dispositivo e shock inappropriati. I pazienti con indicazione al *pacing* sono stati esclusi da questo studio e, durante il follow-up, il passaggio a TV-ICD è stato necessario solo nell'1.2% dei casi per *pacing* da bradicardia e nell'1.4% per *pacing* di resincronizzazione.(123) Inoltre, studi precedenti sull'impianto di TV-ICD per prevenzione primaria hanno mostrato che il 2%–3% dei pazienti all'anno richiede una stimolazione.(124)

Pertanto, i pazienti senza anomalie preesistenti dell'impulso o della conduzione possono essere sottoposti in sicurezza all'impianto di un S-ICD con un rischio relativamente basso di necessitare di terapia di *pacing* in futuro.

Nei pazienti più giovani con uno stile di vita attivo, l'S-ICD potrebbe essere preferibile.(125, 126) Lo studio ATLAS ha randomizzato 544 pazienti di età inferiore ai 60 anni con indicazione convenzionale all'ICD a ricevere un S-ICD o un TV-ICD e ha dimostrato che nei 6 mesi successivi all'impianto le complicanze correlate agli elettrocatteteri erano meno frequenti nel gruppo S-ICD .(126)

L'S-ICD può inoltre essere preferito nei pazienti con accesso vascolare limitato (122, 127); in quelli con precedenti infezioni correlate al dispositivo (127, 128) e in quelli con ulteriori fattori di rischio per infezione, come dialisi, stati di immunodeficienza e presenza di protesi valvolari cardiache.(129) L'S-ICD può essere preferito anche nei pazienti con anomalie cardiache congenite, in particolare in caso di difficoltà di accesso vascolare. Anche l'impianto di S-ICD sul lato destro è fattibile in alcuni pazienti.(130) L'S-ICD rappresenta inoltre un'alternativa valida nei pazienti con sindromi aritmiche ereditarie,(131) come la cardiomiopatia ipertrofica,(132, 133) la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC)(134) e la sindrome di Brugada.(135)

1.3.1.5. Screening di eleggibilità

A causa del sensing a campo lontano (far-field sensing), i pazienti con un rapporto R/T insufficiente, all'elettrocardiogramma, sono a rischio di terapia inappropriata. Pertanto, è necessario uno screening elettrocardiografico per garantire un corretto sensing in almeno un vettore di sensing sia in posizione eretta sia in posizione supina.

Il tasso di eleggibilità è compreso tra l'85% e il 93% nei pazienti senza indicazione al *pacings*, mentre cardiomiopatia ipertrofica, obesità, durata prolungata del QRS e rapporto R/T <3 sono associati a non eleggibilità.(136-138) Nei pazienti con cardiopatie congenite, il tasso di eleggibilità è riportato tra il 60% e l'83%.(139-141) Nei pazienti con sindrome di Brugada, la non eleggibilità varia tra il 13% e il 24%. Ulteriori valutazioni dovrebbero essere eseguite durante o dopo un test da sforzo e dopo un test di provocazione farmacologica per tenere conto delle variazioni dinamiche elettrocardiografiche.(135, 142, 143)

I pazienti con cardiomiopatia ipertrofica presentano comunemente onde T alte e invertite, con conseguente aumento del tasso di non eleggibilità allo screening per S-ICD, che varia approssimativamente dal 7% al 16% nei diversi studi.(144, 145) Per i pazienti con cardiomiopatia ipertrofica o sindrome di Brugada, durante il processo di screening è raccomandato il posizionamento dell'elettrodo parasternale destro per migliorare il tasso di eleggibilità.(135)

La cardiomiopatia ipertrofica e la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) sono malattie progressive nelle quali il rapporto R/T può cambiare nel

tempo, influenzando il rischio di terapia inappropriata dopo l'impianto di S-ICD. Al contrario, i pazienti con ARVC portatori di TV-ICD possono presentare un numero significativamente maggiore di guasti degli elettrocateri, probabilmente a causa dello sviluppo di fibrosi miocardica.(134, 146)

1.3.1.6. Efficacia e shock appropriati

La conversione efficace delle aritmie ventricolari mediante S-ICD è stata riportata in oltre il 96% delle aritmie ventricolari indotte e nel 95%–100% degli eventi spontanei.(123, 126, 128, 147) La interruzione delle aritmie mediante S-ICD avviene esclusivamente tramite terapia con shock, poiché il dispositivo non è in grado di erogare il *pacing* antitachycardia (ATP).

Una sottoanalisi del trial PRAETORIAN in pazienti con ICD per prevenzione primaria e secondaria ha mostrato che i pazienti con S-ICD avevano una maggiore probabilità di ricevere uno shock appropriato rispetto ai pazienti con TV-ICD, con un rischio relativo di 1.52, probabilmente a causa dell'assenza di ATP.(148) Tuttavia, il numero totale di shock appropriati non risultava significativamente diverso ed è stato osservato un aumento degli episodi di storm aritmico, probabilmente dovuto all'accelerazione indotta dall'ATP, che aumenta il numero di shock per paziente.

Gli shock del defibrillatore, sia appropriati che inappropriati, possono determinare danno miocardico e sono stati associati a tassi di mortalità più elevati.(149, 150) Pertanto, i benefici e i rischi dell'ATP devono essere attentamente valutati per ciascun paziente.

La selezione, prima dell'impianto, dei pazienti che probabilmente beneficeranno dell'ATP è difficile, ma può essere effettuata sulla base della presenza di aritmie ventricolari refrattarie alla terapia .La selezione dei pazienti senza indicazione all'ATP potrebbe diventare meno onerosa con la recente introduzione dell'EMPOWER™ (Boston Scientific, Marlborough, MA) Modular Pacing System (Figura 3), mediante il quale un pacemaker leadless può fornire terapia ATP dopo aver ricevuto un segnale wireless dall'S-ICD.(151)

L'impianto simultaneo può essere preso in considerazione in pazienti selezionati con indicazione al *pacing* per bradicardia o tachicardia, in particolare in quelli considerati a elevato rischio di complicanze legate agli elettrocateri transvenosi o

con accesso venoso limitato. Tuttavia, dato il raro bisogno di terapia di pacing nei pazienti con S-ICD e considerando anche i costi, una strategia valida può essere l'impianto iniziale di un solo S-ICD con eventuale upgrade successivo con un pacemaker leadless nei pazienti che sviluppano successivamente un'indicazione al *pacing*.

Il primo trial clinico che ha arruolato fino a 293 pazienti ad aumentato rischio di tachicardie ventricolari monomorfe ha mostrato che il 97.5% dei pazienti era libero da complicanze maggiori correlate al pacemaker leadless e che il 61.3% delle aritmie spontanee veniva interrotto con successo dall'ATP a 6 mesi.(151)

1.3.1.7. Shock inappropriati

A causa della posizione sottocutanea del dispositivo, il segnale di sensing è ricco dal punto di vista morfologico e somiglia più strettamente all'elettrocardiogramma di superficie rispetto al TV-ICD. Come risultato dell'algoritmo di sensing basato sulla morfologia, la causa sottostante degli shock inappropriati nei pazienti con S-ICD differisce da quella nei pazienti con TV-ICD.

Gli shock inappropriati dovuti a oversensing dell'onda T e a oversensing di segnali a bassa ampiezza sono osservati più frequentemente nei pazienti con S-ICD, mentre gli shock inappropriati dovuti ad aritmie sopraventricolari si verificano più spesso nei pazienti con TV-ICD.(152, 153)

Inoltre, il doppio conteggio della tachicardia ventricolare da parte dell'S-ICD può determinare shock su tachicardie ventricolari con una frequenza inferiore alla zona di terapia programmata. Sebbene questi shock avvengano durante tachicardia ventricolare, si può discutere se debbano essere considerati appropriati o inappropriati. Tuttavia, nella maggior parte dei casi questi shock risultano non necessari.

Mentre gli studi iniziali riportavano tassi di shock inappropriati per l'S-ICD fino al 13% a 1 anno dall'impianto,(149, 154) negli studi più recenti che utilizzano la maggior parte di queste tecnologie software i tassi sono diventati comparabili a quelli dei dispositivi transvenosi, con un'incidenza di circa il 4%–5% al follow-up di 1. Questa riduzione è dovuta in parte agli aggiornamenti software, come l'introduzione di SMART Pass (Boston Scientific), un filtro passa-alto che riduce l'ampiezza dei segnali a frequenza più bassa (più lenti), come le onde T. Ciò

aumenta il rapporto R/T e quindi migliora il processo di sensing, riducendo in particolare gli shock dovuti a oversensing dell'onda T.(155) Poiché SMART Pass si disattiva automaticamente in presenza di segnali a bassa ampiezza e pause, durante le visite ambulatoriali dovrebbero essere controllati lo stato di SMART Pass e il motivo della sua eventuale disattivazione.(156)

Per prevenire gli shock inappropriati, la programmazione a doppia zona con una zona condizionale e una zona incondizionata si è dimostrata altamente efficace, in particolare per le tachicardie sopraventricolari.(128, 157) Nella zona condizionale viene effettuato un confronto morfologico statico e dinamico e un confronto della larghezza del QRS tra il complesso QRS della tachicardia e un modello morfologico di ritmo sinusale normale precedentemente registrato.(158)

Inoltre, l'ottimizzazione del sensing e la riduzione degli shock inappropriati possono essere ottenute eseguendo test da sforzo dopo l'impianto di S-ICD, fornendo al dispositivo un modello morfologico di ritmo sinusale normale durante l'esercizio.(159) Questo è particolarmente utile nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, che spesso presentano variazioni dinamiche delle onde R e T durante l'esercizio, e nei pazienti con aberrazione dipendente dalla frequenza.

1.3.1.8. Complicanze

Negli studi in cui è stato confrontato con il TV-ICD, il S-ICD è risultato non-inferiore e questo in quanto la maggiore incidenza di shock inappropriati è stata compensata dalla riduzione delle complicanze dovute al dispositivo.(126, 160) In assenza dell'elettrocattetere intravascolare, le complicanze correlate agli elettrocatteteri, come perforazione cardiaca, frattura dell'elettrocattetere, infezioni e dislocazione dello stesso, sono, infatti, ridotte drasticamente nei pazienti con S-ICD rispetto ai TV-ICD convenzionali.(126)

Le infezioni sistemiche sono significativamente più rare nei pazienti con S-ICD (0% nei pazienti con S-ICD rispetto all'1.2% nei pazienti con TV-ICD).(160) Anche nei pazienti particolarmente suscettibili alle infezioni, come quelli sottoposti a dialisi renale a lungo termine, le infezioni correlate al dispositivo risultano essere poco frequenti.(129)

Inoltre, sono state emesse notifiche di sicurezza sia per la batteria sia per l'elettrocattetere di alcuni modelli di S-ICD, sebbene l'incidenza di esaurimento

precoce della batteria, definita come la sua deplezione a meno di 5 anni dall'impianto, e l'incidenza di malfunzionamento dell'elettrocattetero siano riportate come basse (rispettivamente 3.5% e 0.2%).(161, 162)

Oltre ai diversi tipi di complicanze, differisce anche la gravità delle complicanze correlate al dispositivo. Nei pazienti con S-ICD, le complicanze correlate al dispositivo richiedono meno frequentemente interventi invasivi o ricoveri ospedalieri rispetto alle complicanze dei TV-ICD(160), il che potrebbe portare a una riduzione dei costi del dispositivo nel tempo sulla base di follow-up a lungo termine.(163)

Nel corso del tempo, le complicanze correlate all'impianto si sono ridotte di quasi la metà, poiché gli operatori hanno acquisito maggiore esperienza, e ciò potrebbe aver influenzato i risultati iniziali.(164)

Un follow-up prolungato fornirà ulteriori informazioni sulla superiorità dell'S-ICD rispetto ai dispositivi transvenosi in termini di complicanze, poiché le complicanze correlate agli elettrocatteteri si verificano più frequentemente anni dopo l'impianto.

1.3.2. ICD extravascolare

Nel 2023, l'ICD extravascolare (EV-ICD) è stato approvato dalla Food and Drug Administration e ha ottenuto il marchio CE.

L'EV-ICD viene posizionato sottocute sulla parete toracica laterale, con un elettrocattetero a forma di epsilon che viene tunnellizzato sotto lo sterno (**Figura 15**).⁽¹⁶⁵⁾ Questo dispositivo offre capacità di *pacing*, tra cui *pacing* per prevenzione delle pause, *pacing* antitachicardia (ATP) e *pacing* post-shock. Secondo le linee guida ESC del 2022 per il trattamento delle aritmie ventricolari e la prevenzione della morte improvvisa, fino al 97.4% degli episodi aritmici registrati in portatori di AICD con ARVD sono tachicardie ventricolari sostenute monomorfe e fino al 92% di questi episodi sono poi interrotti dall'ATP.⁽⁸⁶⁾ Dispositivi come l'EV-ICD sembrano quindi particolarmente indicati.

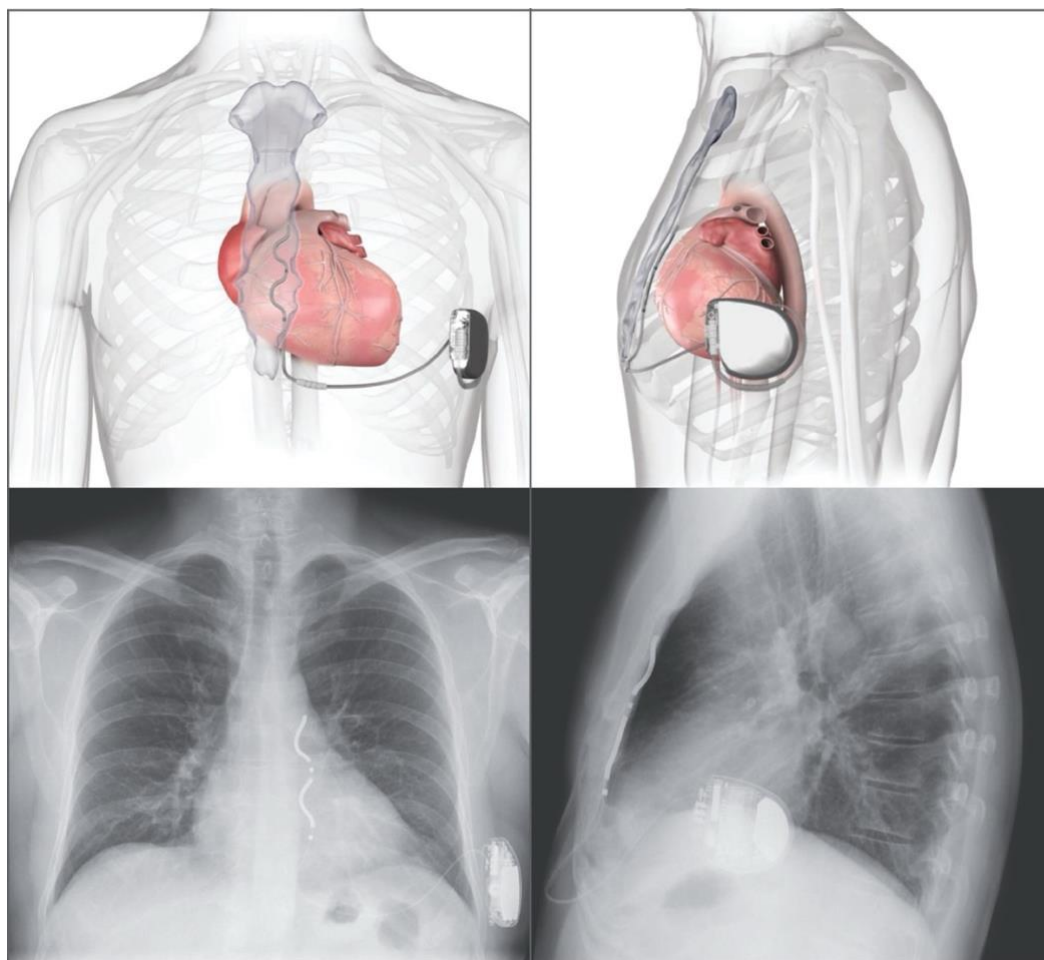


Figura 15. EV-ICD: visione in proiezione antero-posteriore e laterale.(165)

La configurazione dell'EV-ICD consente di ottenere soglie di defibrillazione più basse rispetto all'S-ICD e comparabili a quelle del TV-ICD, per cui la dimensione del generatore dell'EV-ICD è circa la metà di quella dell'S-ICD.

Il primo impianto a lungo termine nell'uomo è stato eseguito nel 2019.(166) Il registro Enlighten (EV-ICD Post-Approval Registry) rappresenta la più estesa iniziativa post-commercializzazione dedicata a valutare sicurezza, efficacia e performance cliniche del defibrillatore automatico extravascolare (EV-ICD) nella pratica reale. Si tratta di uno studio prospettico, osservazionale e multicentrico a livello globale, condotto su circa 1.000 pazienti in oltre 130 centri internazionali. Il follow-up è previsto per l'intera durata di vita del dispositivo o fino a chiusura del registro, con valutazioni annuali secondo la pratica clinica routinaria. L'obiettivo primario dello studio è definire la sopravvivenza libera da complicanze correlate al sistema o alla procedura a 5 anni.(167)

I risultati iniziali sui primi 228 pazienti indicano un successo dell'impianto in 227 di 228 (99.6%) dei pazienti con mantenimento dell'impianto dopo test di

stimolazione in 221 (96.9%) pazienti. Le complicanze sono risultate estremamente basse, rispetto ai sistemi transvenosi, verificandosi in un totale di 9 pazienti (3.9%). Comprendevo dislocazione del dispositivo in un caso (0.4%) e del catetere in due (0.9%), shock inappropriati in un caso (0.4%), pneumoperitoneo in un caso e pneumotorace in due casi (0.9%).(168)

Questi dati consolidano le evidenze già emerse dallo studio Extravascular ICD Pivotal, che confermava la non inferiorità dell'EV-ICD rispetto ai defibrillatori transvenosi nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa. In questo studio, sono stati seguiti 299 pazienti con impianto efficace dell'EV-ICD. In 24 pazienti si sono verificati 82 episodi aritmici spontanei trattati in modo appropriato con ATP soltanto (38, 46.3%), shock soltanto (34, 41.5%), o entrambe (10, 12.2%) con un'incidenza di terapia appropriata a 3 anni del 9.2%. L'incidenza di shock inappropriati a 1 e 3 anni è stata del 9.8% e 17.5%, rispettivamente, con l'oversensing dell'onda P come causa principale. Non si sono verificate complicanze periprocedurali importanti con una libertà da complicanze relative al sistema o alla procedura del 91.9% a 1 anno e 89.0% a 3 anni. Le complicanze maggiori più importanti sono state la dislocazione del sistema (10 eventi in 9 pazienti, 2.8%), l'infezione della ferita postoperatoria o della tasca (n=8, 2.5%), and shock inappropriati (n=4, 1.3%).(165) Dati complementari provengono da altri registri europei indipendenti.(169),

Complessivamente, l'insieme delle evidenze derivate dai registri e dagli studi Pivotal evidenzia come l'EV-ICD riesca a conciliare un'alta efficacia terapeutica ($\approx 98\%$ di conversione delle aritmie ventricolari) con un profilo di sicurezza ottimale e ridotte complicanze meccaniche o infettive (1–3%). Le osservazioni in corso nell'Enlighten Registry e nei follow-up europei saranno fondamentali per chiarire la durabilità a lungo termine, l'affidabilità dei parametri elettrici e il ruolo prognostico del dispositivo soprattutto nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena, per i quali la prevenzione della morte improvvisa rimane una priorità clinica.

1.3.3. Sviluppi futuri

La non inferiorità dell'S-ICD rispetto al TV-ICD in termini di shock inappropriati e complicanze è stata dimostrata, insieme a una efficacia comparabile nella conversione delle aritmie ventricolari.(123)

Sia le linee guida del 2017 dell'American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society che le linee guida ESC del 2022 sulla gestione dei pazienti con aritmie ventricolari affermano che, nei pazienti che soddisfano i criteri per l'impianto di ICD, l'impianto di un S-ICD è ragionevole o dovrebbe essere preso in considerazione se non è necessario né previsto il *pacing* per bradicardia, l'ATP per l'interruzione delle tachicardie ventricolari o la terapia di resincronizzazione.(86, 122)

Parallelamente, i progressi nella programmazione hanno portato nel tempo a una riduzione dell'incidenza degli shock inappropriati osservati, e sottoanalisi di grandi trial randomizzati riportano un minor numero di complicanze che richiedono interventi invasivi.(160, 170) Queste linee guida potrebbero quindi essere riviste alla luce di questi dati. Studi di follow-up a lungo termine determineranno ulteriormente se l'S-ICD rappresenti un'alternativa superiore al TV-ICD nei pazienti senza necessità di *pacing* o terapia di resincronizzazione.

I vantaggi e gli svantaggi delle diverse terapie con ICD dovrebbero essere discussi attentamente con i pazienti nell'ambito di un processo decisionale condiviso. Non solo il ridotto rischio di complicanze gravi con l'S-ICD, ma anche le maggiori dimensioni del generatore e l'incapacità di fornire ATP, *pacing* per bradicardia e terapia di resincronizzazione devono essere presi in considerazione.

Il potenziale beneficio dell'ATP dovrebbe essere valutato attentamente per ciascun paziente, poiché studi recenti hanno mostrato che, sebbene i tassi di shock siano più bassi quando l'ATP è programmato, il carico complessivo di shock rimane simile. Ciò potrebbe essere dovuto all'accelerazione delle aritmie dopo ATP e alla possibile successiva induzione di storm aritmici ventricolari.(148)

Tuttavia, tecnologie di ATP extracardiaca sono rappresentate dall'EV-ICD o dal sistema modulare *pacing*-defibrillatore, che include l'aggiunta di un pacemaker

leadless all'S-ICD.(151) Tuttavia, l'esperienza clinica a breve e lungo termine con questi dispositivi è ancora limitata.

Infine, se nel tempo dovessero svilupparsi disturbi dell'impulso o della conduzione o se fosse necessaria la terapia di resincronizzazione cardiaca, l'accesso vascolare rimane preservato negli anni con la terapia S-ICD, e il passaggio a dispositivi transvenosi con rimozione dell'S-ICD comporta un rischio molto basso.(171)

Un ulteriore possibile sviluppo futuro riguarda la dimensione del generatore. Studi di defibrillation threshold step-down che utilizzano il PRAETORIAN score hanno mostrato che nei pazienti con impianto ottimale di S-ICD la soglia media di defibrillazione è di circa 28 J, considerevolmente inferiore agli 80 J attualmente erogati dall'S-ICD.(115, 172) Inoltre, l'aggiunta di un secondo elettrocatetere di shock in configurazione trasversale ha ridotto la soglia media di defibrillazione del 32%.(173)

Barriere all'implementazione dell'S-ICD nella pratica clinica sono rappresentate dai costi associati e dai rimborsi, come mostrato in un'indagine europea che ha coinvolto 52 ospedali.(174) Un'altra possibile barriera logistica potrebbe essere il test di defibrillazione raccomandato, che richiede supporto anestesiológico. L'omissione del DFT basata sul PRAETORIAN score è attualmente oggetto di studio e i risultati saranno presentati nei prossimi anni.(114)

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio multicentrico è stato quello di fornire una valutazione della sicurezza a lungo termine, dell'efficacia e delle prestazioni cliniche dell'S-ICD nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena.

3. METODI

3.1. Pazienti

Viene qui riportata un'analisi retrospettiva dei dati raccolti nell'ambito del registro prospettico "Rhythm Detect".⁽¹³¹⁾ Il campione dello studio includeva pazienti con CA che avevano subito l'impianto de novo di un S-ICD per la prevenzione della SCD in 9 centri italiani da giugno 2016 a dicembre 2024, e che sono stati seguiti fino a ottobre 2025. La cardiomiopatia aritmogena è stata diagnosticata secondo i recenti Criteri Diagnostici di Consenso della Task Force Europea 2024 (14, 23). Le varianti fenotipiche di CA sono state riclassificate come: [1] fenotipo "dominante-destro" (cioè il classico fenotipo della ARVC caratterizzato da coinvolgimento predominante del ventricolo destro, senza anomalie del ventricolo sinistro); [2] fenotipo di "cardiomiopatia aritmogena biventricolare" (ABVC), caratterizzato dal coinvolgimento sia del ventricolo destro che del ventricolo sinistro; e [3] il fenotipo di "cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro" (ALVC) (indicato anche come fenotipo "dominante-sinistro"), caratterizzato dal coinvolgimento del ventricolo sinistro senza anomalie rilevabili del ventricolo destro secondo i Criteri Diagnostici di Consenso della Task Force Europea 2024 (v. capitolo 1.2.5).^(14, 23) Tutti i partecipanti inclusi nello studio sono stati sottoposti a risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto (RMC). Il registro è stato approvato eticamente dalle istituzioni ospitanti ed è stato condotto secondo la Dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno fornito consenso informato scritto per l'archiviazione e l'analisi dei dati.

3.2. Tecnica di impianto dell'S-ICD, test di defibrillazione e programmazione del dispositivo

Prima dell'impianto, tutti i pazienti sono stati sottoposti a screening per l'idoneità all'S-ICD mediante lo strumento di screening di Boston Scientific, che si basa sulla registrazione dell'ECG di superficie degli arti nelle regioni parasternali sinistra e/o destra per simulare i tre vettori di sensing dell'S-ICD (175). Per essere idonei all'impianto dell'S-ICD, almeno un vettore deve superare il test sia in posizione eretta che supina.

L'impianto è stato eseguito in laboratorio di elettrofisiologia in condizioni sterili standard e in anestesia generale, anestesia locale con sedazione cosciente oppure blocco del piano del muscolo serrato anteriore guidato da ultrasuoni, come precedentemente riportato.(176) Tutti gli impianti di S-ICD sono stati eseguiti da operatori esperti. Il generatore di impulsi (EMBLEM A219, Boston Scientific Inc., Natick, MA, USA) è stato posizionato in sede intermuscolare (tra il muscolo serrato anteriore e il muscolo grande dorsale) come precedentemente descritto in dettaglio.(109, 177) Per il posizionamento del lead, i medici hanno adottato la tecnica a 2 incisioni. Al termine della procedura, la decisione di eseguire il test di defibrillazione è stata lasciata alla discrezione del medico impiantatore. Il test è stato considerato riuscito se il dispositivo rilevava e interrompeva la fibrillazione ventricolare (FV) indotta utilizzando un'energia di shock ≤ 65 J. Anche la programmazione dei parametri per il rilevamento di TV o FV è stata lasciata alla discrezione del centro impiantatore. Dopo l'impianto, i pazienti sono stati seguiti secondo la pratica standard dei centri partecipanti.

3.3. Definizione degli eventi

Gli endpoint dello studio includevano l'incidenza di: 1) shock appropriati; 2) shock inappropriati e 3) complicanze correlate al dispositivo. I tassi annualizzati e i tassi cumulativi di sopravvivenza sono stati misurati durante il periodo di follow-up. Per l'analisi dell'efficacia della terapia, abbiamo riportato quando il primo shock ha convertito con successo la AV in ritmo sinusale e l'efficacia finale. Uno shock di

S-ICD è stato classificato come inappropriato quando veniva erogato per qualsiasi ritmo diverso da TV o FV, incluse aritmie sopraventricolari/fibrillazione atriale, oversensing cardiaco/non cardiaco, o malfunzionamento del dispositivo o del lead. Le complicanze sono state definite come eventi che hanno portato a intervento chirurgico e includevano infezione del dispositivo, riposizionamento o sostituzione del lead, altre complicanze correlate al lead o al generatore, necessità di *pacing*.

3.4. Analisi statistica

I risultati sono riportati come media $\pm$ deviazione standard per variabili continue con distribuzione normale, oppure mediana e intervallo interquartile (25°–75° percentile) in caso di distribuzione asimmetrica. La normalità della distribuzione è stata testata mediante il test non parametrico di Kolmogorov–Smirnov. Le variabili categoriche sono riportate come percentuali. L'analisi dei tassi di sopravvivenza cumulativa è stata effettuata mediante il metodo di Kaplan–Meier, e le distribuzioni dei gruppi sono state confrontate mediante test log-rank. I modelli di rischio proporzionale di Cox sono stati utilizzati per determinare l'associazione tra le caratteristiche basali dei pazienti e il verificarsi di eventi durante il follow-up, e per stimare gli hazard ratio (HR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC) di un episodio. Il tempo al primo shock inappropriato è stato analizzato utilizzando le stime di Kaplan–Meier e confrontato tra eventi correlati alla fibrillazione atriale (FA) e eventi correlati a oversensing. Per tenere conto della possibile correlazione con le caratteristiche dei pazienti, gli HR sono stati derivati da un modello di Cox stratificato per paziente. L'assunzione di rischi proporzionali è stata valutata utilizzando i residui di Schoenfeld. Inoltre, è stato esplorato un termine di interazione tempo-per-tipo per valutare possibili effetti non proporzionali nel corso del follow-up. Poiché il numero di eventi era limitato, le differenze a breve termine tra i gruppi sono state ulteriormente valutate utilizzando il tempo medio di sopravvivenza ristretto (RMST) fino a 12 mesi, con stime riportate per ciascun gruppo e confrontate utilizzando il contrasto RMST non aggiustato. Un valore di $P < 0.05$ è stato considerato significativo per tutti i test. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite mediante R: un linguaggio e ambiente per il calcolo statistico (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

4. RISULTATI

4.1. Caratteristiche dei pazienti e dispositivi impiantati

Lo studio comprende 123 pazienti consecutivi. La **Tabella 5** mostra le caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati. La variante fenotipica di CA era dominante-destra, tipo ARVC, in 31 (25%) pazienti, biventricolare in 57 (46%) e ALVC in 35 (29%) pazienti. Alla RMC, il LGE è stato riportato in 102 pazienti (83%). Centoquindici pazienti (93.4%) hanno eseguito test genetico e una mutazione patogena o probabilmente patogena è stata identificata in 85 (73.9%) pazienti. Complessivamente, il gene più frequentemente coinvolto era DSP (n=29), seguito da PKP2 (n=21) e DSG2 (n=18).

Ventuno pazienti (17%) sono stati impiantati per prevenzione secondaria della SCD e 14 (11%) avevano avuto una precedente TV-ICD che ha richiesto estrazione per infezione (n=10) o malfunzionamento del catetere (n=4). Nei restanti pazienti, la scelta di impiantare un S-ICD piuttosto che un TV-ICD è stata lasciata alla discrezione del medico.

La cardioversione a un'energia di shock ≤ 65 J è stata testata in 90 (73%) pazienti. Nei pazienti sottoposti a test di defibrillazione, il successo è stato riportato in 89 (98.9%) casi a un'energia di shock ≤ 65 J e in tutti i pazienti a ≤ 80 J. Complessivamente, l'impedenza media dello shock era 66 ± 16 Ohm e il tempo medio dall'induzione della FV all'erogazione efficace dello shock era 14 ± 3 sec. Nessuna complicanza è stata riportata prima della dimissione, eccetto 1 caso di shock inappropriato dovuto a oversensing non cardiaco causato da aria intrappolata ("air entrapment") nel lead, che si è risolto spontaneamente. Alla programmazione pre-dimissione, il cut-off mediano della zona condizionale era 200 bpm (25°-75° percentile: 200-210). Il cut-off della zona di shock era 250 bpm in 74 (60%) pazienti (mediana: 250 bpm, 25°-75° percentile: 240-250). Il vettore secondario (Lead II) è stato selezionato più frequentemente (47%). Un guadagno 2x è stato programmato in 30 (24%) pazienti. Il filtro SMART Pass è stato attivato in 117 (95%) pazienti al momento della dimissione ospedaliera.

Tabella 5. Caratteristiche basali dei pazienti

	<i>n=123</i>
Genere maschile, n (%)	82 (67)
Età, anni	40±15
Indice di massa corporea, Kg/m ²	24±5
LV, frazione di eiezione, %	53±10
RV, frazione di eiezione, %	49±11
Storia familiare di CA, n (%)	40 (33)
Prevenzione secondaria di SCD, n (%)	21 (17)
Fibrillazione ventricolare, n (%)	5 (4)
TV sostenuta, n (%)	16 (13)
Storia di TV non sostenuta, n (%)	58 (47)
Storia di sincope, n (%)	30 (24)
Storia di fibrillazione atriale, n (%)	12 (10)
Durata del QRS, ms	96 (90-110)
Bassi voltaggi, n (%)	40 (33)
Numero di onde T invertite	3.5±1.5
>500 BPV/24h, n (%)	70 (57)
FV/TV indotta durante studio elettrofisiologico, n (%)	13/26 (50)
Late Gadolinium enhancement, n (%)	102 (83)
Fenotipo a dominanza destra, n (%)	31 (25)
Fenotipo di cardiomiopatia aritmogena biventricolare, n (%)	57 (46)
Fenotipo a dominanza sinistra	35 (29)
Piu di un vettore valido al test di screening, n (%)	106 (86)
Vettore di sensing	
Primario, n (%)	53 (43)
Secondario, n (%)	58 (47)
Alternativo, n (%)	12 (10)
Programmazione con doppia zona, n (%)	123 (100)

Zona di shock condizionale (bpm)	200 (200-210)
Zona di shock (bpm)	250 (240-250)
Guadagno 2x, n (%)	30 (24)
SMART Pass attivato, n (%)	117 (95)
Farmaci all'impianto	
Beta-bloccanti, n (%)	84 (68)
Antiaritmici, n (%)	27 (22)
Mexiletina, n (%)	6 (5)
Sotalolo, n (%)	11 (9)
Amiodarone, n (%)	8 (7)
Flecainide, n (%)	2 (2)
ACE-inibitori o ARB, n (%)	34 (28)
Precedente ICD transvenoso, n (%)	14 (11)

LV: ventricolo sinistro; CA: cardiomiopatia aritmogena; RV: ventricolo destro; SCD: morte cardiaca improvvisa; TV: tachicardia ventricolare; BPV: battiti ventricolari prematuri; FV: fibrillazione ventricolare; ICD: defibrillatore cardiaco impiantabile; ACE: enzima di conversione dell'angiotensina; ARB: bloccante del recettore dell'angiotensina II

4.2. Eventi durante il follow-up

Durante un follow-up mediano di 46 mesi (25°–75° percentile: 29–60), si è verificato un decesso non cardiaco e un paziente è stato sottoposto a trapianto cardiaco. Un totale di 39 episodi di aritmie ventricolari (35 episodi discreti e 4 storm) è stato trattato con shock appropriati in 18 pazienti (15%); ventotto episodi erano TV monomorfa e 11 erano FV. Complessivamente, sono stati erogati 60 shock.

Il primo shock è stato efficace in tutti i 35 episodi discreti (100%). In 3 presentazioni a storm aritmico, il primo shock ha interrotto con successo ogni episodio; nel restante storm, sono stati necessari shock multipli per terminare i singoli episodi. Il tasso annualizzato di shock appropriati per tutte le AV era 3.8% (95% CI: 2.3–6.0), e l'incidenza cumulativa a 5 anni era 18.8% (95% IC: 10.5–27.1) (**Figura 16**).

All'analisi univariata, la CA dominante-destra era associata a un rischio più elevato di terapia appropriata (HR: 2.53, 95% IC: 1.00–6.38, $p = 0.049$), mentre una frazione di eiezione del ventricolo destro più bassa correlava anch'essa con eventi aritmici (HR: 0.95, 95% CI: 0.91–0.99, $p = 0.009$) (**Tabella 6**). L'analisi Kaplan-Meier del tempo al primo shock appropriato nei pazienti totali e stratificati secondo le varianti fenotipiche di CA è mostrata nelle **Figure 16 e 17**. L'incidenza annuale di interventi appropriati è stata del 6.3% (IC95%, 2.7% – 12.5%), 3.3% (IC95% 0.7% - 9.6%) e 3.2% (IC95%, 1.3% - 6.5%) nella CA a prevalenza destra, sinistra e biventricolare, rispettivamente. L'incidenza annuale di interventi inappropriati dell'ICD è stata del 3.2 % (IC95%, 0.9% – 8.2%), 5.5% (IC95% 1.8% - 12.8%) e 2.7% (IC95%, 1.0% - 5.9%) nella CA a prevalenza destra, sinistra e biventricolare, rispettivamente.

Tra i 13 pazienti (11%) che hanno avuto shock appropriati per TV monomorfa, 4 sono stati sottoposti ad ablazione con catetere. Non sono state osservate recidive eccetto in un paziente che ha richiesto una seconda procedura, dopo la quale l'ablazione è risultata efficace.

Tabella 6. Analisi univariata delle variabili associate ad interventi appropriati

	Analisi univariata		
	HR	IC 95%	p
Genere maschile	0.88	0.33-2.35	0.805
Età	0.98	0.95-1.02	0.333
Indice di massa corporea	0.95	0.83-1.08	0.412
Frazione di eiezione ventricolare sinistra	1.01	0.96-1.06	0.781
Frazione di eiezione ventricolare destra	0.95	0.91-0.99	0.009
Storia familiare di SCD	0.85	0.33-2.17	0.845
Prevenzione secondaria di SCD	1.80	0.65-5.03	0.264

Storia di TV sostenuta	2.50	0.87-6.85	0.091
Storia di TV non sostenuta	0.80	0.311-2.07	0.653
FV/TV indotta durante studio elettrofisiologico	1.63	0.48-5.58	0.437
Storia di sincope	0.58	0.17-1.99	0.388
Durata del QRS	0.99	0.95-1.03	0.525
Numero di onde T invertite	1.13	0.93-1.36	0.225
Fenotipo a dominanza destra	2.53	1.00-6.38	0.049
Fenotipo di cardiomiopatia aritmogena biventricolare	0.63	0.24-1.62	0.337
Fenotipo a dominanza sinistra	0.58	0.17-1.99	0.387

SCD: Morte cardiaca improvvisa; FV: fibrillazione ventricolare; TV: Tachicardia ventricolare

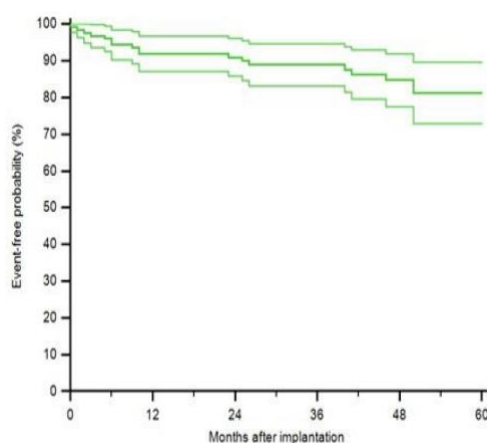


Figura 16. A. Tempo al primo shock appropriato nella casistica generale. Evidenziati gli intervalli di confidenza del 95%.

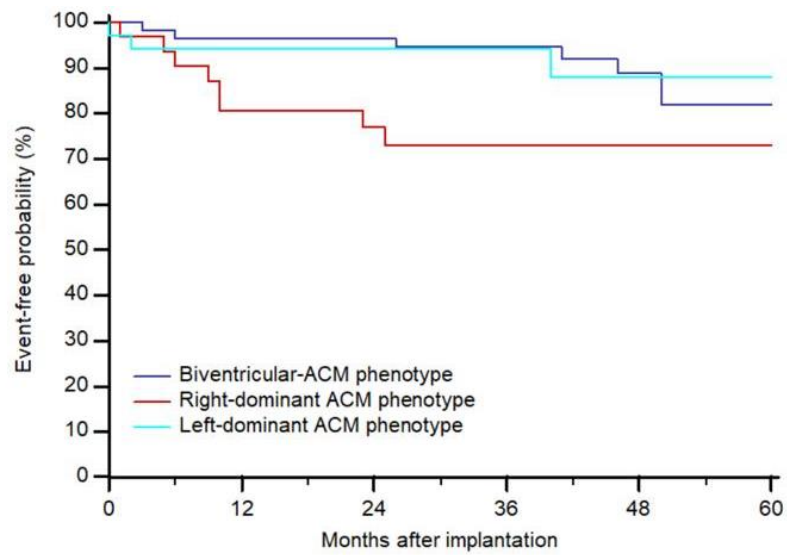


Figura 17 Tempo al primo shock appropriato nei pazienti stratificati in base alle varianti fenotipiche di CA

4.3. Shock inappropriati

Quindici (12%) pazienti hanno sperimentato shock inappropriati. La causa più comune di shock inappropriato è stata l'oversensing non cardiaco (47%, 7/15), seguita da oversensing dell'onda T (20%, 3/15) e tachicardia sopraventricolare/fibrillazione atriale o fibrillazione atriale (33%, 5/15) (**Figure 17-20**). La fonte dell'oversensing non cardiaco erano miopotenziali (n=5) e rumore esterno (n=2). Un paziente ha ricevuto shock inappropriati sia per fibrillazione atriale sia per oversensing non cardiaco. Tutti gli shock inappropriati correlati a miopotenziali si sono verificati durante attività sportive. Un paziente ha ricevuto shock inappropriati multipli mentre sciava ed è stato infine sottoposto a espianto di S-ICD; i restanti quattro pazienti hanno ricevuto shock durante forte contrazione addominale e sono stati consigliati di limitare attività intense. Tra gli altri casi di shock inappropriati, un paziente è stato sottoposto a riposizionamento del lead per dislocazione confermata del lead, e otto (7%) sono stati gestiti con riprogrammazione del dispositivo. Solo un paziente (con oversensing da miopotenziali) ha avuto shock inappropriati ricorrenti. Il tasso annualizzato di shock inappropriati era 3.2% (95% CI: 1.8–5.2), e l'incidenza cumulativa a 5 anni era 15.8% (95% IC: 8.0–23.6) (**Figura 17**). L'analisi univariata non ha identificato predittori significativi di shock inappropriati (**Tabella 7**).

Le curve Kaplan–Meier per tachicardia sopraventricolare/fibrillazione atriale versus shock inappropriati correlati a oversensing sono mostrate nella **Figura 17**. Sebbene gli shock inappropriati correlati a tachicardia sopraventricolare/fibrillazione atriale sembrassero verificarsi più precocemente durante il follow-up, il modello di Cox a rischi proporzionali stratificato per paziente ha mostrato una tendenza non significativa verso un aumento del rischio di shock inappropriati con l'oversensing (HR: 2.20, 95% IC: 0.76–6.33, $p = 0.144$). L'assunzione di rischi proporzionali non è stata violata (test globale di Schoenfeld $p=0.180$), e un'interazione esplorativa tempo-per-tipo non ha mostrato evidenza di pattern temporali differenziali, probabilmente riflettendo il numero limitato di eventi.

Le differenze a breve termine sono state ulteriormente valutate utilizzando RMST a 12 mesi. La sopravvivenza libera da eventi non differiva tra i gruppi, con un RMST di 11.5 mesi (95% IC: 10.8–12.0) per shock correlati ad AF e 11.4 mesi

(95% IC: 10.7–12.0) per shock correlati a oversensing. La differenza assoluta era minima (−0.06 mesi) e non significativa ($p = 0.697$).

Tabella 7. Analisi univariata dei fattori associati a shock inappropriati

	Analisi univariata		
	HR	IC 95%	p
Genere maschile	0.68	0.24-1.89	0.459
Età	1.00	0.97-1.04	0.938
Indice di massa corporea	0.98	0.86-1.11	0.728
Frazione di eiezione ventricolare sinistra	0.97	0.92-1.01	0.134
Frazione di eiezione ventricolare destra	0.68	0.24-1.89	0.459
Storia di fibrillazione atriale	2.57	0.73-9.07	0.144
Durata del QRS	0.99	0.95-1.03	0.521
Voltaggi bassi	1.30	0.47-3.64	0.616
Numero di onde T invertite	1.09	0.89-1.35	0.417
Fenotipo a dominanza destra	1.08	0.34-3.36	0.900
Fenotipo di cardiomiopatia artimogena biventricolare	0.69	0.25-1.93	0.483
Fenotipo a dominanza sinistra	1.45	0.50-4.24	0.497
Zona di shock programmata a 250 bpm	0.57	0.21-1.57	0.280

Più di 1 vettore idoneo allo screening	1.25	0.28-5.49	0.772
Vettore di sensing programmato			
Primario	2.27	0.81-6.36	0.121
Secondario	0.50	0.17-1.46	0.208
Alternativo	0.63	0.08-4.72	0.652
Gain 2x	1.48	0.46-4.77	0.518

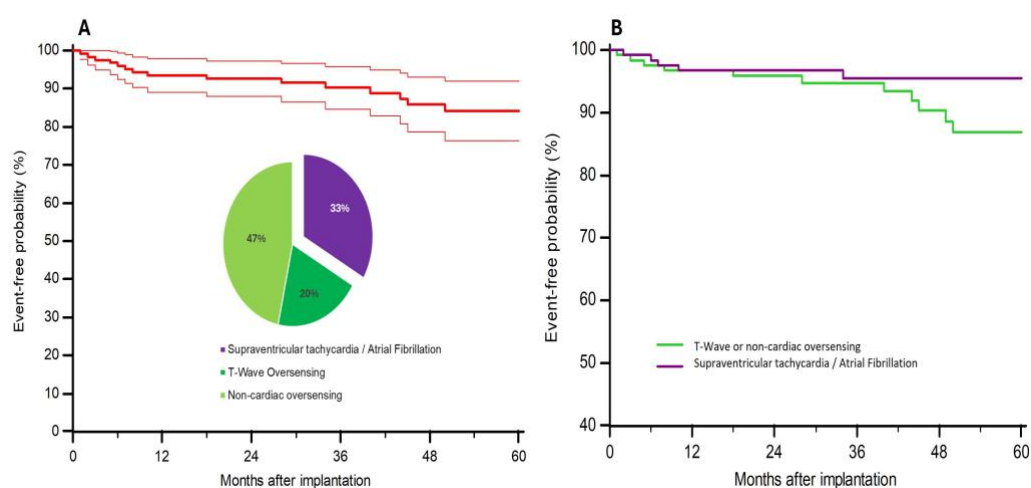


Figura 17. A. Tempo al primo shock inappropriato con intervalli di confidenza del 95% e cause di shock inappropriato. **B.** Tempo al primo shock inappropriate con pazienti stratificati in base al tipo di aritmia

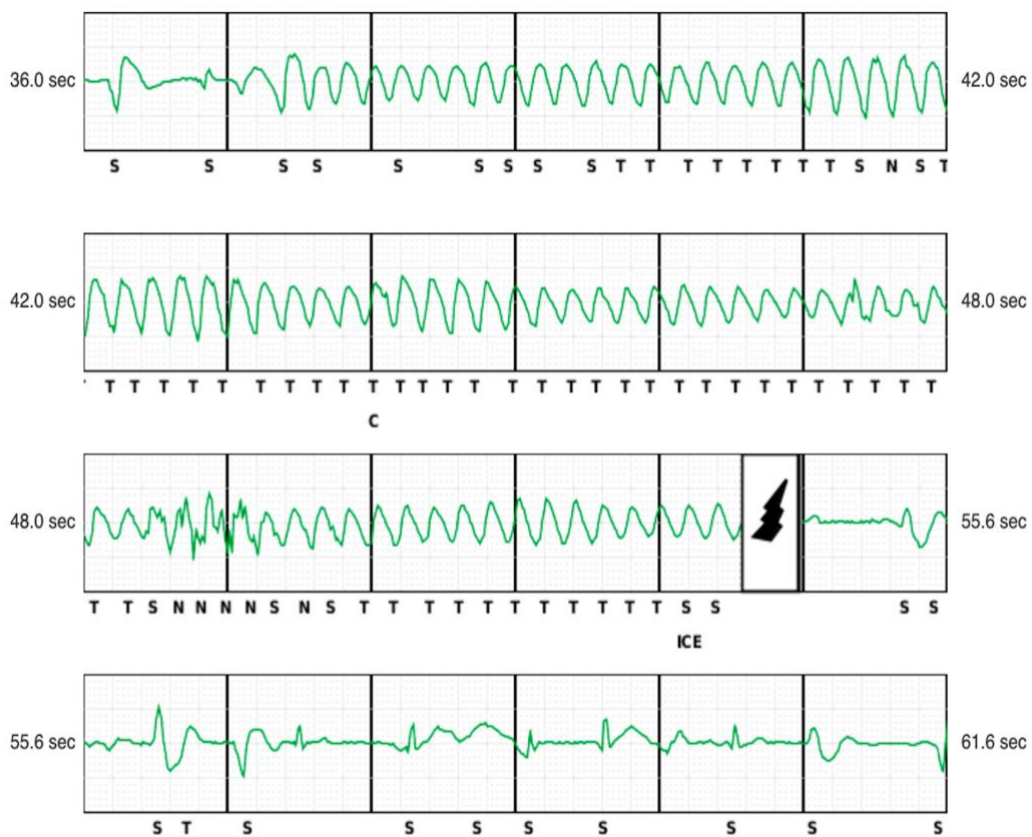


Figura 18. Tracciato ECG memorizzato dal S-ICD di una tachicardia ventricolare rilevata e trattata in modo appropriato dal S-ICD

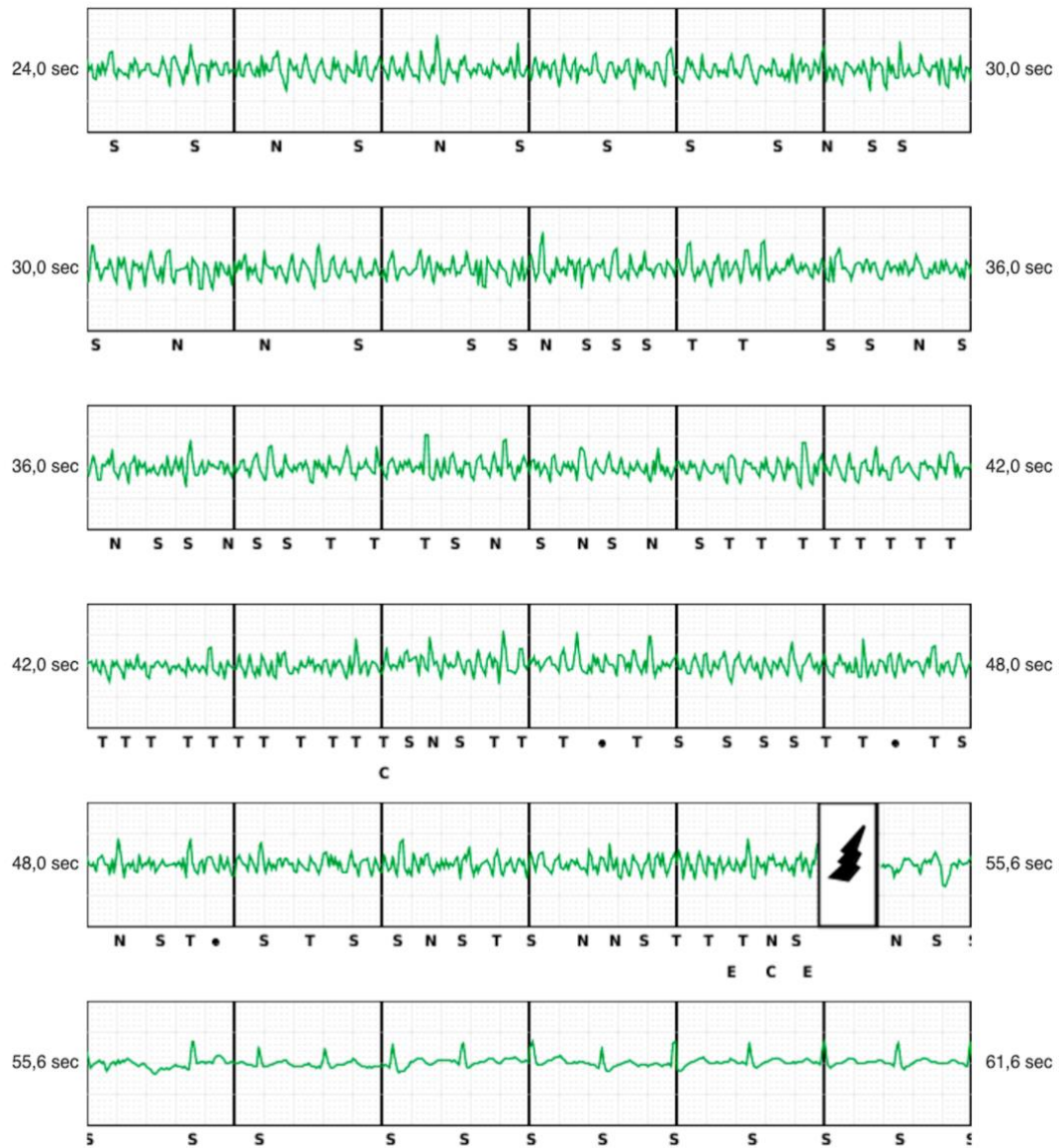


Figura 19. Tracciato ECG memorizzato dal S-ICD di oversensing non cardiaco causa di shock inappropriato dovuto a miopotenziale durante sforzo.

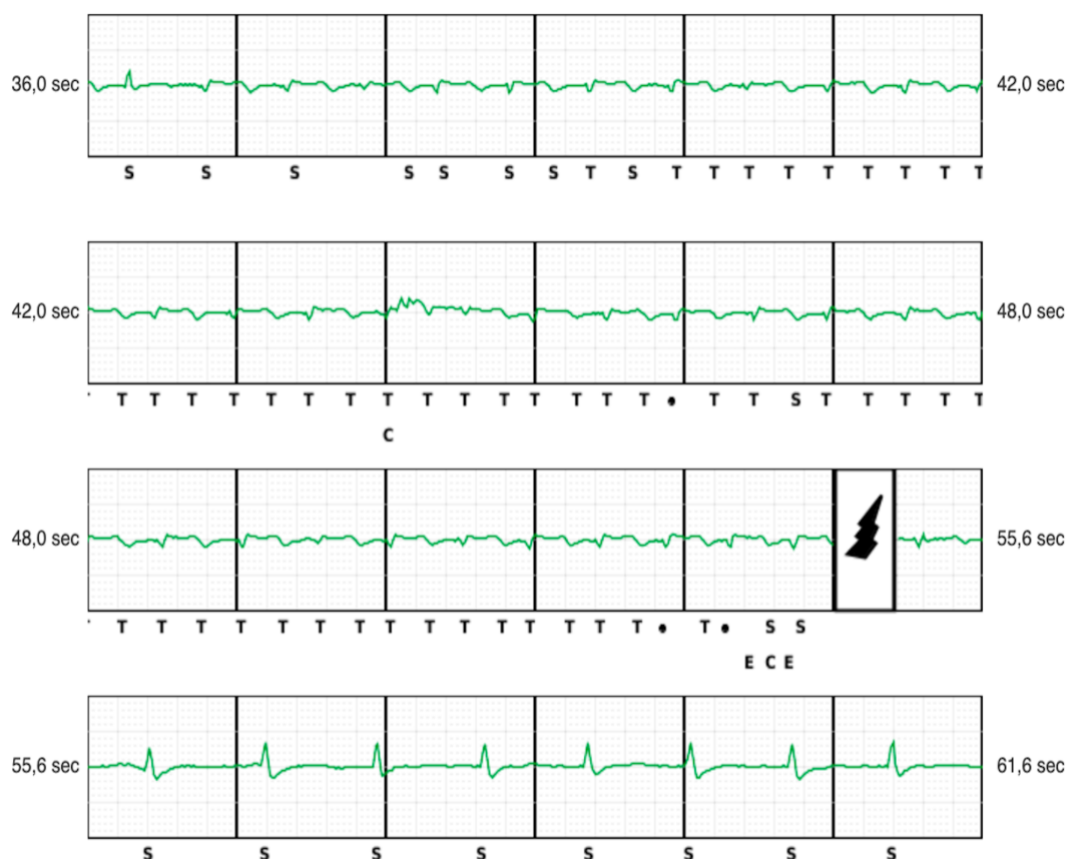


Figura 20. Tracciato ECG memorizzato dal S-ICD di uno shock inappropriato dovuto a oversensing dell'onda T.

4.4. Complicanze correlate al dispositivo

Complicanze correlate al dispositivo si sono verificate in 3 (2%) pazienti durante il follow-up (tasso annualizzato 0.6%, 95% IC: 0.1–1.9). Queste includevano un espianto del sistema, un riposizionamento del catetere (entrambi eseguiti nel contesto della gestione degli shock), e una revisione chirurgica della tasca per discomfort. Nessun paziente ha richiesto conversione del dispositivo a un TV-ICD per ATP.

5. DISCUSSIONE

Questo studio multicentrico fornisce importanti informazioni sulla performance a lungo termine dell'S-ICD, essendo basato sul più ampio campione di pazienti con CA con diverse varianti fenotipiche ad oggi. I principali risultati sono i seguenti:

I) Durante un periodo di follow-up mediano di 46 mesi, il 15% dei pazienti ha ricevuto shock appropriati ed efficaci (tasso annualizzato: 3.8%), confermando l'efficacia dell'S-ICD sia per la prevenzione primaria che secondaria della SCD nei pazienti con CA;

II) Un fenotipo di cardiomiopatia aritmogena dominante-destra (ARVC) e una frazione di eiezione del ventricolo destro più bassa predicevano shock appropriati;

III) Gli shock inappropriati sono stati osservati nel 12% dei pazienti durante il follow-up (tasso annualizzato: 3.2%) principalmente a causa di oversensing non cardiaco (47%). Gli eventi sono stati gestiti nella maggior parte dei casi mediante riprogrammazione del dispositivo senza necessità di revisione chirurgica;

IV) Le complicanze correlate al dispositivo che richiedevano revisione chirurgica sono state infrequenti, verificandosi nel 2% dei pazienti (tasso annualizzato: 0.6%), senza sequele associate;

V) Nessun espianto del dispositivo è stato necessario per indicazioni a *pacing* o terapia inefficace;

VI) Nessun paziente ha richiesto conversione del dispositivo a un TV-ICD per ATP durante il periodo di follow-up.

Secondo le attuali linee guida internazionali, la terapia con ICD rimane l'intervento salvavita più efficace per i pazienti con CA.(86) Sebbene vari marcatori prognostici e score di rischio siano stati sviluppati per affinare la stratificazione del rischio, persistono importanti dubbi riguardo all'incidenza di terapie inappropriate e complicanze correlate ai TV-ICD. Questi rischi, in particolare i malfunzionamenti legati ai lead, sono altamente prevalenti nei soggetti giovani e possono aumentare significativamente la morbidità e mortalità a lungo termine. L'elevata incidenza di eventi avversi correlati ai lead può essere attribuita alla specifica patobiologia della CA, caratterizzata da perdita miocardica progressiva e sostituzione fibroadiposa, che spesso coinvolge il sito di impianto del lead nel ventricolo destro.

Attualmente, sono disponibili diverse tecnologie ICD: i TV-ICD convenzionali con lead endocardici e sistemi non transvenosi, inclusi l'S-ICD e il più recente EV-ICD.(165) L'S-ICD ha un'ampia evidenza clinica che dimostra un'efficacia non inferiore nel terminare le AV con un rischio inferiore di complicanze sistemiche e correlate ai lead rispetto ai TV-ICD nella popolazione generale (123, 126, 131, 178). Tuttavia, l'uso dell'S-ICD nei pazienti con CA presenta problematiche specifiche, in particolare l'incapacità di erogare ATP, una terapia efficace e ben

tollerata, e le preoccupazioni riguardo ai cambiamenti dinamici dell'ECG nella depolarizzazione e ripolarizzazione. Queste anomalie, che riflettono la natura progressiva della malattia, possono portare a un aumento del rischio di shock inappropriati dovuti a oversensing. Sebbene l'ATP si sia dimostrata sicura ed efficace per la TV nei pazienti con CA, la sua assenza non rappresenta necessariamente una controindicazione assoluta per l'S-ICD. Evidenze dallo studio nordamericano ARVC indicano che circa due terzi delle TV terminate con successo dall'ATP erano più lente di 200 bpm, suggerendo che erano probabilmente non pericolose per la vita, o auto-limitanti, in particolare nei pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro preservata. (179) Inoltre, l'ATP può talvolta accelerare le aritmie, potenzialmente innescando shock successivi.(148, 180) Episodi di TV lenta sostenuta, sebbene non immediatamente pericolosi per la vita, sono, tuttavia, comunque trattabili con ATP, con possibile riduzione del carico complessivo di shock e migliore qualità di vita. A questo proposito, Wang et al. (146) hanno confrontato gli esiti tra TV-ICD (n = 88) e S-ICD (n = 57) tra pazienti con CA dal registro CA della Johns Hopkins. In questo studio, il 34% dei pazienti con dispositivi transvenosi ha avuto terapia ATP efficace per TV. Tuttavia, ciò non si è tradotto in un minor tasso di shock appropriati. Questo è coerente con i risultati del trial PRAETORIAN (148) e può essere spiegato dal fatto che l'ATP eroga un trattamento non necessario per AV che si sarebbero altrimenti auto-terminate. Nel nostro studio, una quota sostanziale di pazienti aveva una precedente storia di TV (sostenuta o non sostenuta), tuttavia la mancanza di ATP non è stata percepita come una barriera all'impianto di S-ICD. Questa decisione clinica riflette una preferenza deliberata per dispositivi non transvenosi al fine di minimizzare le complicanze correlate ai lead. Questa scelta è ulteriormente supportata dall'imminente disponibilità di sistemi modulari che associano S-ICD a pacemaker leadless in grado di erogare ATP.(181) Inoltre, l'ablazione con catetere della TV nei pazienti con CA dovrebbe essere considerata una strategia potenzialmente efficace per ridurre le recidive. Nella nostra coorte, il 15% dei pazienti ha ricevuto un totale di 60 shock appropriati ed efficaci per AV, inclusi il 72% per TV monomorfa (potenzialmente trattabile con ATP) e il 28% per VF. Tra i 13 pazienti che hanno sperimentato shock appropriati per TV monomorfa, quattro sono stati sottoposti ad ablazione con catetere senza recidive successive durante il follow-up. È importante notare che nessun paziente ha richiesto espianto del sistema o

conversione a un TV-ICD per indicazione di ATP, in linea con i risultati osservati in popolazioni più ampie di S-ICD.(182, 183)

Un altro dato importante è che l'unico predittore di terapia appropriata è la variante CA dominante-destra, mentre una precedente storia di TV non era significativamente associata a futuri shock S-ICD. Questo risultato sottolinea la necessità clinica di una gestione intensiva dei pazienti con fenotipo dominante-destro, richiedendo l'ottimizzazione proattiva della terapia farmacologica antiaritmica, l'ablazione con catetere o la futura adozione di sistemi modulari di *pacing*-defibrillazione per ridurre il carico complessivo di interventi S-ICD.

Gli shock inappropriati rimangono un motivo di preoccupazione nella CA, poiché questa malattia progressiva è caratterizzata da anomalie evolutive della depolarizzazione e ripolarizzazione che aumentano la suscettibilità all'oversensing sia cardiaco che non cardiaco. Questo fenomeno è stato ben documentato nei pazienti con ICD transvenosi (71, 184-186) ed è stato riportato anche negli studi iniziali sull'S-ICD sottocutaneo (131, 146, 187). In un registro multicentrico europeo (125), la ARVC era associata a tassi più elevati di shock inappropriati tra adolescenti e giovani adulti impiantati con S-ICD. Nel nostro studio, il tasso complessivo di shock inappropriati era superiore rispetto a quello riportato nelle popolazioni generali con S-ICD trattate con strategie di programmazione ottimizzate (109, 157), ma inferiore rispetto ai tassi osservati negli studi precedenti specifici per CA con S-ICD (131, 146, 187) e sostanzialmente inferiore rispetto a quelli riportati con TV-ICD nei pazienti con CA (71, 185, 186, 188). La minore incidenza di shock inappropriati osservata nella nostra coorte, rispetto ai report precedenti, è probabilmente attribuibile a diversi fattori chiave: l'uso sistematico di dispositivi S-ICD di ultima generazione dotati del filtro SMART Pass, l'adozione della tecnica di impianto intermuscolare, nonché una gestione accurata del paziente prima e dopo la procedura. Inoltre, tutte le procedure sono state eseguite in centri ad alto volume ed esperti, dove un'ampia esperienza nell'impianto di S-ICD contribuisce a un posizionamento ottimale del lead e a una programmazione raffinata del dispositivo, minimizzando così il rischio di sensing subottimale e terapie non necessarie.

Non abbiamo identificato predittori indipendenti di shock inappropriati, probabilmente a causa del numero limitato di eventi e della conseguente riduzione della potenza statistica. Tuttavia, l'oversensing è stato confermato come il

meccanismo predominante alla base degli shock inappropriati, verificandosi molto più frequentemente rispetto alle tachiaritmie sopraventricolari (147, 189). L'oversensing da miopotenziali si è verificato esclusivamente durante attività sportive, in linea con evidenze precedenti che indicano che i pazienti giovani e fisicamente attivi con CA sono a maggior rischio di artefatti di sensing legati alla muscolatura scheletrica (190, 191). È interessante notare che un'alta proporzione di pazienti ha richiesto un'impostazione di guadagno $2\times$, riflettendo la ridotta ampiezza del segnale cardiaco tipica della CA, che riduce intrinsecamente il rapporto segnale-rumore. Questa proporzione è sostanzialmente superiore a quella riportata nelle popolazioni generali con S-ICD (192). Questi fattori, insieme alla natura progressiva della malattia, possono spiegare la tendenza verso una comparsa più tardiva degli shock inappropriati correlati a oversensing rispetto agli shock inappropriati correlati a fibrillazione atriale. Tuttavia, né il modello di Cox a rischi proporzionali né l'analisi del tempo medio di sopravvivenza ristretto a 12 mesi hanno dimostrato differenze statisticamente significative, probabilmente a causa del numero limitato di eventi. È importante sottolineare che gli shock inappropriati erano generalmente gestibili con interventi non invasivi. La maggior parte dei casi è stata risolta mediante semplice riprogrammazione del dispositivo o counseling comportamentale (ad esempio evitare attività scatenanti), e solo un paziente ha richiesto espianto del sistema. A questo proposito, un'analisi secondaria del trial PRAETORIAN ha dimostrato che, dopo un primo shock inappropriato, interventi mirati, più comunemente aggiustamenti di programmazione, riducevano significativamente la recidiva di shock inappropriati nel gruppo S-ICD.(193)

Nel complesso, i nostri risultati rafforzano il favorevole profilo di sicurezza della terapia con S-ICD nella CA e sono coerenti con le attuali raccomandazioni che scoraggiano l'esercizio fisico ad alta intensità nei pazienti con diagnosi certa di CA.(184) Infine, le complicanze correlate al dispositivo erano rare, confermando la sicurezza a lungo termine del sistema S-ICD (109, 160) e supportandone l'uso in questa popolazione prevalentemente giovane, nella quale evitare i lead transvenosi è particolarmente vantaggioso. Di conseguenza, nei pazienti con CA che richiedono terapia ICD, il rischio potenziale di shock inappropriati con S-ICD dovrebbe essere attentamente bilanciato rispetto al sostanziale rischio di complicanze vascolari e correlate ai lead associato ai sistemi ICD transvenosi (146).

Limiti dello studio

Il presente studio presenta diverse limitazioni, principalmente legate alla bassa prevalenza della CA, al basso numero di eventi e al suo disegno retrospettivo. Tuttavia, questo studio rappresenta la più ampia casistica di pazienti con CA trattati con S-ICD. Inoltre, non è stato effettuato un confronto diretto tra TV-ICD e S-ICD, il che limita la nostra capacità di determinare i benefici clinici o i rischi associati a ciascun dispositivo. Infine, abbiamo incluso solo pazienti ritenuti idonei all'impianto di S-ICD sulla base delle valutazioni di screening. Non si possono escludere variazioni nei protocolli di screening tra i centri, e non siamo stati in grado di valutare il tasso di fallimento dello screening S-ICD nei pazienti con CA esclusi dall'impianto. Nonostante queste limitazioni, i dati presentati sono unici sotto diversi aspetti e contribuiscono significativamente alla limitata letteratura pubblicata sulla performance clinica dell'S-ICD nei pazienti con CA con diverse varianti fenotipiche.

6. CONCLUSIONI

Questo ampio studio multicentrico con follow-up a lungo termine della terapia con S-ICD nei pazienti con CA supporta l'S-ICD come un'alternativa sicura ed efficace al TV-ICD per la prevenzione della SCD nei pazienti senza indicazioni al *pacing*. Il fenotipo CA dominante-destro è emerso come predittore di terapia appropriata, sottolineando l'importanza della caratterizzazione fenotipica nella stratificazione del rischio.

Il rischio di shock inappropriati, principalmente correlato a oversensing non cardiaco, è accettabile, e il tasso di complicanze correlate al dispositivo è molto basso. Sono auspicabili un miglioramento della gestione del paziente e l'implementazione di strategie per minimizzare l'oversensing extracardiaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626.
2. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1980;44(6):672-3.
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
4. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J*. 2004;25(20):1772-5.
5. Corrado D, Basso C, Thiene G. Is it time to include ion channel diseases among cardiomyopathies? *J Electrocardiol*. 2005;38(4 Suppl):81-7.
6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
7. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
8. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):304-18.
9. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(22):2046-72.
10. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastakis A, Bohm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-8.

11. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-14.
12. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation*. 1996;94(5):983-91.
13. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(6):1512-20.
14. Corrado D, Anastasakis A, Basso C, Bauce B, Blomstrom-Lundqvist C, Bucciarelli-Ducci C, et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol*. 2024;395:131447.
15. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastasakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1414-29.
16. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, Bauce B, Bariani R, Beffagna G, et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(18):e021987.
17. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-14.
18. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J*. 2022;43(45):4679-93.
19. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. *Circ Res*. 2017;121(7):711-21.
20. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;121(7):722-30.
21. Kramer CM. Role of Cardiac MR Imaging in Cardiomyopathies. *J Nucl Med*. 2015;56 Suppl 4(0 4):39S-45S.
22. Thiene G, Corrado D, Basso C. Revisiting definition and classification of cardiomyopathies in the era of molecular medicine. *Eur Heart J*. 2008;29(2):144-6.
23. Corrado D, Thiene G, Bauce B, Calore C, Cipriani A, De Lazzari M, et al. The "Padua classification" of cardiomyopathies: Combining pathobiological basis and morpho-functional remodeling. *Int J Cardiol*. 2025;418:132571.

24. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-70.
25. Sen-Chowdhry S, Jacoby D, Moon JC, McKenna WJ. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(11):651-75.
26. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2111-23.
27. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *The New England journal of medicine*. 1988;318(3):129-33.
28. Basso C, Bauce B, Corrado D, Thiene G. Pathophysiology of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(4):223-33.
29. Corrado D, Basso C, Pilichou K, Thiene G. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart*. 2011;97(7):530-9.
30. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2017;376(1):61-72.
31. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation*. 2007;115(13):1710-20.
32. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2175-87.
33. Marra MP, Leoni L, Bauce B, Corbetti F, Zorzi A, Migliore F, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):91-100.
34. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017;121(7):784-802.
35. Sheppard MN, van der Wal AC, Banner J, d'Amati G, De Gaspari M, De Gouveia R, et al. Genetically determined cardiomyopathies at autopsy: the pivotal role of the pathologist in establishing the diagnosis and guiding family screening. *Virchows Arch*. 2023;482(4):653-69.

36. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, Baucé B, Bariani R, Brunetti G, et al. Scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl.* 2023;25(Suppl C):C144-C54.
37. Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace.* 2022;24(8):1307-67.
38. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J.* 1994;71(3):215-8.
39. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Baucé B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 2010;121(13):1533-41.
40. Cipriani A, Baucé B, De Lazzari M, Rigato I, Bariani R, Meneghin S, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Characterization of Left Ventricular Phenotype and Differential Diagnosis With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014628.
41. De Lazzari M, Zorzi A, Cipriani A, Susana A, Mastella G, Rizzo A, et al. Relationship Between Electrocardiographic Findings and Cardiac Magnetic Resonance Phenotypes in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(22):e009855.
42. Te Riele A, Tandri H, Sanborn DM, Bluemke DA. Noninvasive Multimodality Imaging in ARVD/C. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(5):597-611.
43. Cipriani A, Mattesi G, Bariani R, Cecere A, Martini N, De Michieli L, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of arrhythmogenic cardiomyopathy: evolving diagnostic perspectives. *Eur Radiol.* 2023;33(1):270-82.
44. Kumar S, Baldinger SH, Kapur S, Romero J, Mehta NK, Mahida S, et al. Right ventricular scar-related ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy: Electrophysiological characteristics, mapping, and ablation of underlying heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(1):79-89.
45. Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P, Wage R, Ward D, Merrifield R, et al. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;48(10):2132-40.

46. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2022;108(9):733-43.
47. Segura-Rodriguez D, Bermudez-Jimenez FJ, Carriel V, Lopez-Fernandez S, Gonzalez-Molina M, Oyonarte Ramirez JM, et al. Myocardial fibrosis in arrhythmogenic cardiomyopathy: a genotype-phenotype correlation study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(4):378-86.
48. Augusto JB, Eiros R, Nakou E, Moura-Ferreira S, Treibel TA, Captur G, et al. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(3):326-36.
49. Hall CL, Akhtar MM, Sabater-Molina M, Futema M, Asimaki A, Protonotarios A, et al. Filamin C variants are associated with a distinctive clinical and immunohistochemical arrhythmogenic cardiomyopathy phenotype. *Int J Cardiol*. 2020;307:101-8.
50. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(22):2440-51.
51. Wilson MG, Sharma S, Carre F, Charron P, Richard P, O'Hanlon R, et al. Significance of deep T-wave inversions in asymptomatic athletes with normal cardiovascular examinations: practical solutions for managing the diagnostic conundrum. *Br J Sports Med*. 2012;46 Suppl 1(Suppl_1):i51-8.
52. Migliore F, Zorzi A, Michieli P, Perazzolo Marra M, Siciliano M, Rigato I, et al. Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at preparticipation screening. *Circulation*. 2012;125(3):529-38.
53. Calore C, Zorzi A, Sheikh N, Nese A, Facci M, Malhotra A, et al. Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2016;37(32):2515-27.
54. De Lazzari M, Zorzi A, Bettella N, Cipriani A, Pilichou K, Cason M, et al. Papillary Muscles Abnormalities in Athletes With Otherwise Unexplained T-Wave Inversion in the ECG Lateral Leads. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e019239.
55. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T, et al. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):208-16.
56. Ainsworth CD, Skanes AC, Klein GJ, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Differentiating arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from right ventricular outflow tract ventricular tachycardia using multilead QRS duration and axis. *Heart Rhythm*. 2006;3(4):416-23.

57. Laredo M, Tovia-Brodie O, Milman A, Michowitz Y, Roudijk RW, Peretto G, et al. Electrocardiographic findings in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy and right bundle branch block ventricular tachycardia. *Europace*. 2023;25(3):1025-34.
58. Zorzi A, Perazzolo Marra M, Rigato I, De Lazzari M, Susana A, Niero A, et al. Nonischemic Left Ventricular Scar as a Substrate of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Competitive Athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(7):e004229.
59. Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, Sepeshri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm*. 2022;19(7):e1-e60.
60. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e72.
61. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(23):2540-50.
62. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, van Tintelen JP, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2018;15(7):1097-107.
63. Gewillig M, Mertens L, Moerman P, Dumoulin M. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in childhood. A diastolic disorder characterized by delayed relaxation. *Eur Heart J*. 1996;17(9):1413-20.
64. Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93.
65. Agbaedeng TA, Roberts KA, Colley L, Noubiap JJ, Oxborough D. Incidence and predictors of sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a pooled analysis. *Europace*. 2022;24(10):1665-74.
66. Saguner AM, Vecchiati A, Baldinger SH, Rueger S, Medeiros-Domingo A, Mueller-Burri AS, et al. Different prognostic value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):230-9.
67. Schuler PK, Haegeli LM, Saguner AM, Wolber T, Tanner FC, Jenni R, et al. Predictors of appropriate ICD therapy in patients with arrhythmogenic right

ventricular cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care center. *PLoS One*. 2012;7(9):e39584.

68. Chivulescu M, Lie OH, Popescu BA, Skulstad H, Edvardsen T, Jurcut RO, Haugaa KH. High penetrance and similar disease progression in probands and in family members with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1401-10.

69. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(14):1879-84.

70. Sadjadieh G, Jabbari R, Risgaard B, Olesen MS, Haunso S, Tfelt-Hansen J, Winkel BG. Nationwide (Denmark) study of symptoms preceding sudden death due to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;113(7):1250-4.

71. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 2010;122(12):1144-52.

72. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019;40(23):1850-8.

73. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA, 3rd, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1735-43.

74. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(1):17-96.

75. Milting H, Klauke B, Christensen AH, Musebeck J, Walhorn V, Grannemann S, et al. The TMEM43 Newfoundland mutation p.S358L causing ARVC-5 was imported from Europe and increases the stiffness of the cell nucleus. *Eur Heart J*. 2015;36(14):872-81.

76. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3):437-46.

77. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, et al. Prognostic Value of Magnetic Resonance Phenotype in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(22):2753-65.

78. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):955-64.
79. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3227-37.
80. Gasperetti A, Targetti M, Olivotto I. Anti-arrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: The importance of optimal beta-blocker dose titration. *Int J Cardiol.* 2021;338:150-1.
81. Cappelletto C, Gregorio C, Barbati G, Romani S, De Luca A, Merlo M, et al. Antiarrhythmic therapy and risk of cumulative ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2021;334:58-64.
82. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;54(7):609-15.
83. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation.* 1992;86(1):29-37.
84. Ermakov S, Gerstenfeld EP, Svetlichnaya Y, Scheinman MM. Use of flecainide in combination antiarrhythmic therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2017;14(4):564-9.
85. Rolland T, Badenco N, Maupain C, Duthoit G, Waintraub X, Laredo M, et al. Safety and efficacy of flecainide associated with beta-blockers in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace.* 2022;24(2):278-84.
86. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997-4126.
87. Daimee UA, Assis FR, Murray B, Tichnell C, James CA, Calkins H, Tandri H. Clinical outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Insights from the Johns Hopkins ARVC Program. *Heart Rhythm.* 2021;18(8):1369-76.
88. Mathew S, Saguner AM, Schenker N, Kaiser L, Zhang P, Yashuiro Y, et al. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Sequential Approach. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(5):e010365.
89. Gandjbakhch E, Laredo M, Berruezo A, Gourraud JB, Sellal JM, Martins R, et al. Outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia without

implantable cardioverter-defibrillator in selected patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2021;23(9):1428-36.

90. Santangeli P, Zado ES, Supple GE, Haqqani HM, Garcia FC, Tschabrunn CM, et al. Long-Term Outcome With Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1413-21.

91. Gasperetti A, Peretto G, Muller SA, Hasegawa K, Compagnucci P, Casella M, et al. Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Patients With Desmoplakin Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2024;10(3):487-98.

92. Assis FR, Krishnan A, Zhou X, James CA, Murray B, Tichnell C, et al. Cardiac sympathectomy for refractory ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(7):1003-10.

93. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8.

94. Orgeron GM, Te Riele A, Tichnell C, Wang W, Murray B, Bhonsale A, et al. Performance of the 2015 International Task Force Consensus Statement Risk Stratification Algorithm for Implantable Cardioverter-Defibrillator Placement in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(2):e005593.

95. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(14):e91-e220.

96. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2022;43(32):e1-e9.

97. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, et al. Comparison of different prediction models for the indication of implanted cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4080-8.

98. Baudinaud P, Laredo M, Badenco N, Rouanet S, Waintraub X, Duthoit G, et al. External Validation of a Risk Prediction Model for Ventricular Arrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1263-6.

99. Bosman LP, Nielsen Gerlach CL, Cadrin-Tourigny J, Orgeron G, Tichnell C, Murray B, et al. Comparing clinical performance of current implantable

cardioverter-defibrillator implantation recommendations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2022;24(2):296-305.

100. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, Pavlou M, Garcia-Garcia A, Cipriani A, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J*. 2022;43(32):3053-67.

101. Jorda P, Bosman LP, Gasperetti A, Mazzanti A, Gourraud JB, Davies B, et al. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J*. 2022;43(32):3041-52.

102. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, et al. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation*. 2006;113(6):776-82.

103. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, et al. Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(1):e008509.

104. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *The New England journal of medicine*. 2010;363(1):36-44.

105. Gold MR, Higgins S, Klein R, Gilliam FR, Kopelman H, Hessen S, et al. Efficacy and temporal stability of reduced safety margins for ventricular defibrillation: primary results from the Low Energy Safety Study (LESS). *Circulation*. 2002;105(17):2043-8.

106. Knops RE, Olde Nordkamp LR, de Groot JR, Wilde AA. Two-incision technique for implantation of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1240-3.

107. El-Chami M, Weiss R, Burke MC, Gold MR, Prutkin JM, Kalahasty G, et al. Outcomes of two versus three incision techniques: Results from the subcutaneous ICD post-approval study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(3):792-801.

108. Sugrue A, Ibrahim R, Lu M, Bhatia NK, Alkukhun L, Adewumi J, et al. Impact of Median Sternotomy on Safety and Efficacy of the Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2023;16(8):468-74.

109. Botto GL, Ziacchi M, Nigro G, D'Onofrio A, Dello Russo A, Francia P, et al. Intermuscular technique for implantation of the subcutaneous implantable defibrillator: a propensity-matched case-control study. *Europace*. 2023;25(4):1423-31.

110. Brouwer TF, Miller MA, Quast AB, Palaniswamy C, Dukkipati SR, Reddy V, et al. Implantation of the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator: An Evaluation of 4 Implantation Techniques. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(1):e004663.
111. Migliore F, Bottio T, Iliceto S, Bertaglia E. Submuscular Approach for Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator: A Potential Alternative Technique. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(8):905.
112. Winter J, Siekiera M, Shin DI, Meyer C, Kropil P, Clahsen H, O'Connor S. Intermuscular technique for implantation of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: long-term performance and complications. *Europace.* 2017;19(12):2036-41.
113. Amin AK, Gold MR, Burke MC, Knight BP, Rajjoub MR, Duffy E, et al. Factors Associated With High-Voltage Impedance and Subcutaneous Implantable Defibrillator Ventricular Fibrillation Conversion Success. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(4):e006665.
114. Quast ABE, Baalman SWE, Brouwer TF, Smeding L, Wilde AAM, Burke MC, Knops RE. A novel tool to evaluate the implant position and predict defibrillation success of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: The PRAETORIAN score. *Heart Rhythm.* 2019;16(3):403-10.
115. van der Stuijt W, Pepplinkhuizen S, de Veld JA, Quast ABE, van Halm VP, Bijsterveld NR, et al. Defibrillation threshold in elective subcutaneous implantable defibrillator generator replacements: Time to reduce the size of the pulse generator? *Int J Cardiol.* 2024;398:131639.
116. Doldi F, Frommeyer G, Loher A, Ellermann C, Wolfes J, Guner F, et al. Validation of the PRAETORIAN score in a large subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator collective: Usefulness in clinical routine. *Heart Rhythm.* 2024;21(7):1057-63.
117. Knops RE, El-Chami MF, Marquie C, Nordbeck P, Quast ABE, Tilz RR, et al. Predictive value of the PRAETORIAN score for defibrillation test success in patients with subcutaneous ICD: A subanalysis of the PRAETORIAN-DFT trial. *Heart Rhythm.* 2024;21(6):836-44.
118. Schaller RD, Hyman M, Supple GE, Santangeli P, Riley MP, Nazarian S, et al. Defibrillation testing of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator at the time of generator replacement. *Heart Rhythm.* 2024;21(1):117-8.
119. de Veld JA, Pepplinkhuizen S, van der Stuijt W, Quast ABE, Olde Nordkamp LRA, Kooiman KM, et al. Successful defibrillation testing in patients undergoing elective subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator generator replacement. *Europace.* 2023;25(7).

120. Afzal MR, Okabe T, Koppert T, Tyler J, Houmsse M, Augostini RS, et al. Implantation of subcutaneous defibrillator is feasible and safe with monitored anesthesia care. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(12):1552-7.
121. Romero J, Bello J, Diaz JC, Grushko M, Velasco A, Zhang X, et al. Tumescence local anesthesia versus general anesthesia for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Heart Rhythm.* 2021;18(8):1326-35.
122. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2018;138(13):e272-e391.
123. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, et al. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *The New England journal of medicine.* 2020;383(6):526-36.
124. Kutyifa V, Rosero SZ, McNitt S, Polonsky B, Brown MW, Zareba W, Goldenberg I. Need for pacing in patients who qualify for an implantable cardioverter-defibrillator: Clinical implications for the subcutaneous ICD. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25(4):e12744.
125. Gulletta S, Gasperetti A, Schiavone M, Vogler J, Fastenrath F, Breitenstein A, et al. Age-related differences and associated mid-term outcomes of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: A propensity-matched analysis from a multicenter European registry. *Heart Rhythm.* 2022;19(7):1109-15.
126. Healey JS, Krahm AD, Bashir J, Amit G, Philippon F, McIntyre WF, et al. Perioperative Safety and Early Patient and Device Outcomes Among Subcutaneous Versus Transvenous Implantable Cardioverter Defibrillator Implantations : A Randomized, Multicenter Trial. *Ann Intern Med.* 2022;175(12):1658-65.
127. D'Souza BA, Epstein AE, Garcia FC, Kim YY, Agarwal SC, Belott PH, et al. Outcomes in Patients With Congenital Heart Disease Receiving the Subcutaneous Implantable-Cardioverter Defibrillator: Results From a Pooled Analysis From the IDE Study and the EFFORTLESS S-ICD Registry. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(5):615-22.
128. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns D, Boersma LVA, et al. Safety and Efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator: 2-Year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65(16):1605-15.
129. El-Chami MF, Levy M, Kelli HM, Casey M, Hoskins MH, Goyal A, et al. Outcome of Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in

Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(8):900-4.

130. Kohli U, von Alvensleben J, Srinivasan C. Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillators in Pediatrics and Congenital Heart Disease. *Card Electrophysiol Clin*. 2023;15(4S):e1-e16.

131. Migliore F, Biffi M, Viani S, Pittorru R, Francia P, Pieragnoli P, et al. Modern subcutaneous implantable defibrillator therapy in patients with cardiomyopathies and channelopathies: data from a large multicentre registry. *Europace*. 2023;25(9).

132. Francia P, Ziacchi M, Adduci C, Ammendola E, Pieragnoli P, De Filippo P, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy patients implanted with a transvenous or subcutaneous defibrillator. *Europace*. 2023;25(9).

133. Jankelson L, Garber L, Sherrid M, Massera D, Jones P, Barbhaiya C, et al. Subcutaneous versus transvenous implantable defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2022;19(5):759-67.

134. Cadrin-Tourigny J, Krahn AD, Saba M. Anti-tachycardia pacing in ARVC: should a transvenous or subcutaneous system be used? *Europace*. 2023;25(5).

135. Dendramis G, Brugada P. Lights and shadows of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2023;20(2):274-81.

136. Sakhi R, Yap SC, Michels M, Schinkel AFL, Kauling RM, Roos-Hesselink JW, Theuns D. Evaluation of a novel automatic screening tool for determining eligibility for a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Int J Cardiol*. 2018;272:97-101.

137. Olde Nordkamp LRA, Warnaars JLF, Kooiman KM, de Groot JR, Rosenmoller B, Wilde AAM, Knops RE. Which patients are not suitable for a subcutaneous ICD: incidence and predictors of failed QRS-T-wave morphology screening. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(5):494-9.

138. Randles DA, Hawkins NM, Shaw M, Patwala AY, Pettit SJ, Wright DJ. How many patients fulfil the surface electrocardiogram criteria for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation? *Europace*. 2014;16(7):1015-21.

139. Waldmann V, Marquie C, Bessiere F, Perrot D, Anselme F, Badenco N, et al. Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(7):590-9.

140. Zormpas C, Silber-Peest AS, Eiringhaus J, Hillmann HAK, Hohmann S, Muller-Leisse J, et al. Eligibility for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in adults with congenital heart disease. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1502-8.

141. Wang L, Javadekar N, Rajagopalan A, Rogovoy NM, Haq KT, Broberg CS, Tereshchenko LG. Eligibility for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in congenital heart disease. *Heart Rhythm*. 2020;17(5 Pt B):860-9.
142. Conte G, Kawabata M, de Asmundis C, Taravelli E, Petracca F, Ruggiero D, et al. High rate of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator sensing screening failure in patients with Brugada syndrome: a comparison with other inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2018;20(7):1188-93.
143. Tachibana M, Nishii N, Morita H, Nakagawa K, Watanabe A, Nakamura K, Ito H. Exercise stress test reveals ineligibility for subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(12):1454-9.
144. Guo L, Zhang M, Hu M, Wang B, Wang J, Zuo L, et al. Prevalence of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator based on template ECG screening and ineligible surface ECG predicting factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy in China. *Heart Vessels*. 2019;34(5):851-9.
145. Francia P, Adduci C, Palano F, Semprini L, Serdoz A, Montesanti D, et al. Eligibility for the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(8):893-9.
146. Wang W, Gasperetti A, Sears SF, Tichnell C, Murray B, Tandri H, et al. Subcutaneous and Transvenous Defibrillators in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Comparison of Clinical and Quality-of-Life Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(3):394-402.
147. Gold MR, Lambiase PD, El-Chami MF, Knops RE, Aasbo JD, Bongiorni MG, et al. Primary Results From the Understanding Outcomes With the S-ICD in Primary Prevention Patients With Low Ejection Fraction (UNTOUCHED) Trial. *Circulation*. 2021;143(1):7-17.
148. Knops RE, van der Stuijt W, Delnoy P, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, et al. Efficacy and Safety of Appropriate Shocks and Antitachycardia Pacing in Transvenous and Subcutaneous Implantable Defibrillators: Analysis of All Appropriate Therapy in the PRAETORIAN Trial. *Circulation*. 2022;145(5):321-9.
149. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *The New England journal of medicine*. 2012;367(24):2275-83.
150. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *The New England journal of medicine*. 2008;359(10):1009-17.
151. Knops RE, Lloyd MS, Roberts PR, Wright DJ, Boersma LVA, Doshi R, et al. A Modular Communicative Leadless Pacing-Defibrillator System. *The New England journal of medicine*. 2024;391(15):1402-12.

152. Olde Nordkamp LR, Dabiri Abkenari L, Boersma LV, Maass AH, de Groot JR, van Oostrom AJ, et al. The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical experience in a large Dutch cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1933-9.
153. Lambiase PD, Barr C, Theuns DA, Knops R, Neuzil P, Johansen JB, et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J*. 2014;35(25):1657-65.
154. Weiss R, Knight BP, Gold MR, Leon AR, Herre JM, Hood M, et al. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. *Circulation*. 2013;128(9):944-53.
155. Brisben A. How the S-ICD (subcutaneous implantable cardiac defibrillator) senses cardiac signals to minimize cardiac over-sensing and maximize rhythm discrimination. *J Electrocardiol*. 2018;51(6S):S38-S43.
156. Monkhouse C, Wharmby A, Carter Z, Hunter R, Dhinoja M, Chow A, et al. Exploiting SMART pass filter deactivation detection to minimize inappropriate subcutaneous implantable cardioverter defibrillator therapies: a real-world single-centre experience and management guide. *Europace*. 2023;25(5).
157. Rordorf R, Viani S, Biffi M, Pieragnoli P, Migliore F, D'Onofrio A, et al. Reduction in inappropriate therapies through device programming in subcutaneous implantable defibrillator patients: data from clinical practice. *Europace*. 2023;25(5).
158. Brisben AJ, Burke MC, Knight BP, Hahn SJ, Herrmann KL, Allavattam V, et al. A new algorithm to reduce inappropriate therapy in the S-ICD system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(4):417-23.
159. Kooiman KM, Knops RE, Olde Nordkamp L, Wilde AA, de Groot JR. Inappropriate subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator shocks due to T-wave oversensing can be prevented: implications for management. *Heart Rhythm*. 2014;11(3):426-34.
160. Knops RE, Peppinkhuizen S, Delnoy P, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, et al. Device-related complications in subcutaneous versus transvenous ICD: a secondary analysis of the PRAETORIAN trial. *Eur Heart J*. 2022;43(47):4872-83.
161. Luker J, Strik M, Andrade JG, Raymond-Paquin A, Elrefai MH, Roberts PR, et al. Incidence of premature battery depletion in subcutaneous cardioverter-defibrillator patients: insights from a multicenter registry. *J Interv Card Electrophysiol*. 2025;68(7):1409-15.
162. Viani S, Migliore F, Ottaviano L, Biffi M, Ammendola E, Ricciardi G, et al. Longevity of model 3501 subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator leads in clinical practice. *Heart Rhythm*. 2022;19(7):1206-7.

163. Honarbakhsh S, Providencia R, Srinivasan N, Ahsan S, Lowe M, Rowland E, et al. A propensity matched case-control study comparing efficacy, safety and costs of the subcutaneous vs. transvenous implantable cardioverter defibrillator. *Int J Cardiol.* 2017;228:280-5.
164. Knops RE, Brouwer TF, Barr CS, Theuns DA, Boersma L, Weiss R, et al. The learning curve associated with the introduction of the subcutaneous implantable defibrillator. *Europace.* 2016;18(7):1010-5.
165. Friedman P, Murgatroyd F, Boersma LVA, Manlucu J, Knight BP, Clementy N, et al. Performance and Safety of the Extravascular Implantable Cardioverter Defibrillator Through Long-Term Follow-Up: Final Results From the Pivotal Study. *Circulation.* 2025;151(4):322-32.
166. Crozier I, Haqqani H, Kotschet E, Shaw D, Prabhu A, Roubos N, et al. First-in-Human Chronic Implant Experience of the Substernal Extravascular Implantable Cardioverter-Defibrillator. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(12):1525-36.
167. Boersma LVA, Amin A, Clementy N, Duncker D, Engel G, Epstein L, et al. Design of a post-market registry for the extravascular implantable cardioverter-defibrillator: The Enlighten Study. *Heart Rhythm O2.* 2025;6(1):64-9.
168. Crozier I, Murgatroyd F, Amin A, Clementy N, Duncker D, Kotschet E, et al. Periprocedural outcomes from the postmarket study of the extravascular implantable cardioverter-defibrillator: Preliminary Enlighten study results and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2026;23(1):180-5.
169. Russo V, Caturano A, Bianchi V, Rago A, Ammendola E, Papa AA, et al. Clinical performance of subcutaneous vs. transvenous implantable defibrillator in patients with ischemic cardiomyopathy: data from Monaldi Rhythm Registry. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1539125.
170. Theuns D, Brouwer TF, Jones PW, Allavatam V, Donnelley S, Auricchio A, et al. Prospective blinded evaluation of a novel sensing methodology designed to reduce inappropriate shocks by the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2018;15(10):1515-22.
171. Pothineni NVK, Cherian T, Patel N, Smietana J, Frankel DS, Deo R, et al. Subcutaneous Implantable Cardioverter-defibrillator Explantation-A Single Tertiary Center Experience. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2022;13(4):4947-53.
172. Quast ABE, Baalman SWE, Van der Stuijt W, Wilde AAM, Knops RE. Minimal defibrillation thresholds and the correlation with implant position in subcutaneous implantable-defibrillator patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(11):2441-7.
173. Yap SC, Oosterwerff EFJ, Boersma LVA, van der Stuijt W, Lenssen A, Hahn SJ, Knops RE. Acute human defibrillation performance of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator with an additional coil electrode. *Heart Rhythm.* 2023;20(12):1649-56.

174. Boveda S, Lenarczyk R, Haugaa K, Fumagalli S, Madrid AH, Defaye P, et al. Implantation of subcutaneous implantable cardioverter defibrillators in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2016;18(9):1434-9.
175. Francia P, Ziacchi M, De Filippo P, Viani S, D'Onofrio A, Russo V, et al. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator eligibility according to a novel automated screening tool and agreement with the standard manual electrocardiographic morphology tool. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52(1):61-7.
176. Migliore F, De Franceschi P, De Lazzari M, Miceli C, Cataldi C, Crescenzi C, et al. Ultrasound-guided serratus anterior plane block for subcutaneous implantable cardioverter defibrillator implantation using the intermuscular two-incision technique. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;57(2):303-9.
177. Migliore F, Pittorru R, Giacomini E, Dall'Aglia PB, Falzone PV, Bertaglia E, et al. Intermuscular two-incision technique for implantation of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: a 3-year follow-up. *J Interv Card Electrophysiol*. 2025;68(5):1109-19.
178. Olde Nordkamp LRA, de Veld JA, Ghani A, Kuschyk J, Bonnemeier H, Bode K, et al. Device-Related Complications in Transvenous Versus Subcutaneous Defibrillator Therapy During Long-Term Follow-Up: The PRAETORIAN-XL Trial. *Circulation*. 2025;152(3):172-82.
179. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):119-25.
180. Schuger C, Joung B, Ando K, Mont L, Lambiase PD, O'Hara GE, et al. Assessment of Antitachycardia Pacing in Primary Prevention Patients: The APPRAISE ATP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;332(20):1723-31.
181. Lloyd MS, Reddy VY, Roberts P, Doshi RN, Wright DL, Boersma LVA, et al. One-Year Outcomes of the MODULAR ATP Trial: A Novel Leadless Pacemaker in Wireless Communication With a Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2026;19(1):e014395.
182. Lambiase PD, Theuns DA, Murgatroyd F, Barr C, Eckardt L, Neuzil P, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of the EFFORTLESS study. *Eur Heart J*. 2022;43(21):2037-50.
183. Gold MR, El-Chami MF, Burke MC, Upadhyay GA, Niebauer MJ, Prutkin JM, et al. Postapproval Study of a Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator System. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(5):383-97.
184. Migliore F, Mattesi G, Zorzi A, Baucé B, Rigato I, Corrado D, Cipriani A. Arrhythmogenic Cardiomyopathy-Current Treatment and Future Options. *J Clin Med*. 2021;10(13).

185. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2003;108(25):3084-91.
186. Olde Nordkamp LR, Postema PG, Knops RE, van Dijk N, Limpens J, Wilde AA, de Groot JR. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):443-54.
187. Migliore F, Viani S, Bongiorno MG, Zorzi A, Silvetti MS, Francia P, et al. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Results from an Italian multicenter registry. *Int J Cardiol*. 2019;280:74-9.
188. Migliore F, Silvano M, Zorzi A, Bertaglia E, Siciliano M, Leoni L, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in young patients with cardiomyopathies and channelopathies: a single Italian centre experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(7):485-93.
189. Gold MR, Theuns DA, Knight BP, Sturdivant JL, Sanghera R, Ellenbogen KA, et al. Head-to-head comparison of arrhythmia discrimination performance of subcutaneous and transvenous ICD arrhythmia detection algorithms: the START study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(4):359-66.
190. Migliore F, Pittorru R, De Lazzari M, Cipriani A, Baucé B, Marra MP, et al. Third-generation subcutaneous implantable cardioverter defibrillator and intermuscular two-incision implantation technique in patients with Arrhythmogenic cardiomyopathy: 3-year follow-up. *Int J Cardiol*. 2023;382:33-9.
191. Francia P, Ziacchi M, Migliore F, De Filippo P, Dello Russo A, Viani S, et al. Subcutaneous Implantable Defibrillators in Young Patients: Arrhythmias, Complications, and Physical Activity. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2025;18(3):e013365.
192. Iacopino S, Santobuono E, Amellone C, Rapacciuolo A, Lavalle C, La Greca C, et al. Device programming and SMART pass algorithm activation in subcutaneous implantable defibrillator patients: Data from a remote monitoring database. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2024;47(9):1171-5.
193. Olde Nordkamp LRA, Pepplinkhuizen S, Ghani A, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, et al. Inappropriate Therapy and Shock Rates Between the Subcutaneous and Transvenous Implantable Cardiac Defibrillator: A Secondary Analysis of the PRAETORIAN Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2024;17(12):e012836.