

LINEE GUIDA

Linee guida ESC 2022 per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa

elaborate dalla task force per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa della Società Europea di Cardiologia (ESC)

con il patrocinio dell'Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)

Autori/Membri della Task Force

Katja Zeppenfeld (Chairperson) (Olanda), Jacob Tfelt-Hansen (Chairperson) (Danimarca), Marta de Riva (Coordinatore) (Olanda), Bo Gregers Winkel (Coordinator) (Danimarca), Elijah R. Behr (UK), Nico A. Blom¹ (Olanda), Philippe Charron (Francia), Domenico Corrado (Italia), Nikolaos Dagres (Germania), Christian de Chillou (Francia), Lars Eckardt (Germania), Tim Friede (Germania), Kristina H. Haugaa (Norvegia), Méléze Hocini (Francia), Pier D. Lambiase (UK), Eloi Marijon (Francia), Jose L. Merino (Spagna), Petr Pechl (Repubblica Ceca), Silvia G. Priori (Italia), Tobias Reichlin (Svizzera), Jeanette Schulz-Menger (Germania), Christian Sticherling (Svizzera), Stylianos Tzeis (Grecia), Axel Verstraël (Belgio), Maurizio Volterrani (Italia), ESC Scientific Document Group

¹Rappresentante dell'Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)

Revisori del Documento

Maja Cikes (Coordinatore CPG) (Croazia), Paulus Kirchhof (Coordinatore CPG) (Germania), Magdy Abdelhamid (Egitto), Victor Aboyans (Francia), Elena Arbelo (Spagna), Fernando Arribas (Spagna), Riccardo Asteggiano (Italia), Cristina Basso (Italia), Axel Bauer (Austria), Emanuele Bertaglia (Italia), Tor Biering-Sørensen (Danimarca), Carina Blomström-Lundqvist (Svezia), Michael A. Borger (Germania), Jelena Čelutkienė (Lituania), Bernard Cosyns (Belgio), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Francia), Bulent Gorenek (Turchia), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Robert Hatala (Slovacchia), Hein Heidbuchel (Belgio), Stefan Kaab (Germania), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Svizzera),

Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Gruppi di Lavoro: Cardiac Cellular Electrophysiology, Myocardial and Pericardial Diseases.

Forum dei Pazienti

Disclaimer: Le Linee Guida ESC esprimono l'opinione dell'ESC e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC non ha alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra le Linee Guida ESC e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione le Linee Guida ESC nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che esse non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate in rapporto alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo medico curante quando indicato o necessario. Analogamente, esse non esentano il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione.

© 2022 Società Europea di Cardiologia – Tutti i diritti riservati. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

Tradotto da: 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death (*Eur Heart J* 2022;43:3997-4126 – doi: 10.1093/eurheartj/ehac262). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta.

Dipak Kotecha (UK), Ulf Landmesser (Germania), Basil S. Lewis (Israele), Ales Linhart (Repubblica Ceca), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Lars H. Lund (Svezia), Andreas Metzner (Germania), Richard Mindham (UK), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca), Tone M. Norekvål (Norvegia), Monica Patten (Germania), Eva Prescott (Danimarca), Amina Rakisheva (Kazakistan), Carol Ann Remme (Olanda), Ivo Roca-Luque (Spagna), Andrea Sarkozy (Belgio), Daniel Scherr (Austria), Marta Sitges (Spagna), Rhian M. Touyz (Canada/UK), Nicolas Van Mieghem (Olanda), Vedran Velagic (Croazia), Sami Viskin (Israele), Paul G.A. Volders (Olanda)

G Ital Cardiol 2023;24(3 Suppl 1):e1-e132

Parole chiave. Ablazione transcateretere; Aritmie ventricolari; Cardiomiopatie; Complessi ventricolari prematuri; Defibrillatore cardiaco impiantabile; Farmaci antiaritmici; Fibrillazione ventricolare; Linee guida; Malattia coronarica cronica; Malattie elettriche primarie; Morte cardiaca improvvisa; Morte improvvisa; Raccomandazioni; Risonanza magnetica cardiaca; Sistemi di calcolo del rischio; Stratificazione del rischio; Tachicardia ventricolare; Test genetico.

1. Prefazione	3	6.2.3.2. Trattamento concomitante per evitare interventi inappropriati del defibrillatore cardiaco impiantabile	45
2. Introduzione	5	6.2.3.3. Impatto psicosociale della terapia con defibrillatore cardiaco impiantabile	46
2.1. Le novità	5	6.2.3.4. Pazienti portatori di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra	46
3. Definizioni	12	6.2.3.5. Complicanze correlate ai dispositivi	47
3.1. Tipi di aritmie ventricolari	12	6.2.3.6. Questioni di fine vita	47
3.2. Morte cardiaca improvvisa	13	6.2.4. Terapia interventistica	47
3.3. Sincope	13	6.2.4.1. Ablazione transcateretere	47
3.4. Centri specializzati	13	6.2.4.1.1. Pazienti con cardiopatia strutturale	47
3.5. Genetica	13	6.2.4.1.2. Pazienti senza cardiopatia strutturale manifesta	48
4. Epidemiologia della morte cardiaca improvvisa, sensibilizzazione pubblica e stratificazione del rischio	13	6.2.4.2. Modulazione autonoma	48
4.1. Incidenza della morte cardiaca improvvisa	13	7. Valutazione diagnostica, trattamento e stratificazione del rischio in base alla presentazione clinica e alla patologia nota (o probabile)	48
4.2. Cause di morte cardiaca improvvisa nelle differenti fasce di età	14	7.1. Particolari cardiopatie strutturali	48
4.3. Stima del rischio individuale vs rischio di popolazione	14	7.1.1. Malattia coronarica	48
4.4. Calcolatori del rischio di morte cardiaca improvvisa e revisione della metodologia	14	7.1.1.1. Sindromi coronariche acute e vasospasmo	48
4.5. Sensibilizzazione e intervento: supporto vitale di base e accesso ai defibrillatori automatici esterni negli ambienti pubblici	14	7.1.1.1.1. Sindromi coronariche acute	48
5. Valutazione e trattamento. Aspetti generali	16	7.1.1.1.2. Vasospasmo	50
5.1. Strumenti diagnostici	16	7.1.1.2. Fase precoce del post-infarto	50
5.1.1. Anamnesi ed esame obiettivo	16	7.1.1.3. Malattia coronarica cronica	51
5.1.2. Test di laboratorio	16	7.1.1.3.1. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con frazione di eiezione ridotta	51
5.1.3. Test invasivi e non invasivi	16	7.1.1.3.2. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata	52
5.1.3.1. ECG e sorveglianza elettrocardiografica ambulatoriale	16	7.1.1.3.3. Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa	52
5.1.3.2. Signal-averaged ECG	16	7.1.1.3.4. Gestione dei pazienti con tachicardia ventricolare emodinamicamente tollerata e frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata	52
5.1.3.3. Test da sforzo	16	7.1.1.3.5. Gestione della tachicardia ventricolare ricorrente nei portatori di defibrillatore cardiaco impiantabile	52
5.1.3.4. Imaging	16	7.1.1.4. Anomalie coronariche	53
5.1.3.5. Test diagnostici provocativi	17	7.1.2. Complessi ventricolari prematuri/tachicardia ventricolare di origine idiopatica e cardiomiopatia indotta da complessi ventricolari prematuri	55
5.1.3.6. Studio elettrofisiologico	17	7.1.2.1. Complessi ventricolari prematuri/tachicardia ventricolare di origine idiopatica	55
5.1.4. Test genetico	17	7.1.2.2. Cardiomiopatia indotta/esacerbata da complessi ventricolari prematuri	57
5.2. Valutazione diagnostica alla prima presentazione con aritmia ventricolare nei pazienti senza malattia cardiaca nota	19	7.1.3. Cardiomiopatie	59
5.2.1. Scenario 1: Riscontro incidentale di tachicardia ventricolare non sostenuta	19	7.1.3.1. Cardiomiopatia dilatativa e cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa	59
5.2.2. Scenario 2: Prima presentazione di tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa	20	7.1.3.1.1. Valutazione diagnostica e stratificazione del rischio	60
5.2.3. Scenario 3: Sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso	24	7.1.3.1.2. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa	61
5.2.4. Scenario 4: Vittime di morte improvvisa	25	7.1.3.1.3. Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa e gestione delle aritmie ventricolari	63
5.2.5. Scenario 5: Parenti dei soggetti deceduti per sindrome della morte improvvisa aritmica	26	7.1.3.2. Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro	64
6. Trattamento delle aritmie ventricolari. Aspetti generali	30	7.1.3.2.1. Stratificazione del rischio	64
6.1. Gestione in acuto	30		
6.1.1. Trattamento delle cause reversibili	30		
6.1.2. Gestione in acuto della tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa	32		
6.1.3. Gestione dello storm aritmico e della tachicardia ventricolare incessante	34		
6.2. Gestione a lungo termine	37		
6.2.1. Terapia farmacologica	37		
6.2.2. Terapia con dispositivi	41		
6.2.2.1. Defibrillatore cardiaco impiantabile	41		
6.2.2.2. Terapia di resincronizzazione cardiaca in combinazione con il defibrillatore cardiaco impiantabile	44		
6.2.2.3. Defibrillatore cardiaco indossabile	44		
6.2.3. Aspetti particolari della terapia con dispositivi	45		
6.2.3.1. Ottimizzazione della programmazione del dispositivo	45		

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVISA

7.1.3.2.2. Trattamento 66
 7.1.3.3. Cardiomiopatia ipertrofica 67
 7.1.3.3.1. Stratificazione del rischio e prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa 67
 7.1.3.3.2. Trattamento per la prevenzione delle aritmie ventricolari ricorrenti 67
 7.1.3.4. Ventricolo sinistro non compatto 69
 7.1.3.5. Cardiomiopatia restrittiva 70
 7.1.3.6. Malattie neuromuscolari 70
 7.1.4. Malattie cardiache infiammatorie 73
 7.1.4.1. Miocardite 73
 7.1.4.2. Sarcoidosi cardiaca 74
 7.1.4.3. Cardiomiopatia di Chagas 76
 7.1.5. Valvulopatie 77
 7.1.6. Cardiopatie congenite 78
 7.2. Malattie elettriche primarie 80
 7.2.1. Fibrillazione ventricolare idiopatica 80
 7.2.2. Sindrome del QT lungo (inclusa la sindrome del QT lungo acquisita) 81
 7.2.3. Sindrome di Andersen-Tawil di tipo 1 86
 7.2.4. Sindrome di Brugada 87
 7.2.5. Sindrome della ripolarizzazione precoce 91
 7.2.6. Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica 93
 7.2.7. Sindrome del QT corto 96
 8. Aspetti particolari in specifiche popolazioni 97
 8.1. Pazienti in gravidanza e con cardiomiopatia peripartum 97
 8.1.1. Cardioversione elettrica e terapia con defibrillatore cardiaco impiantabile in gravidanza 97
 8.1.2. Trattamento farmacologico 97
 8.1.3. Ablazione transcateretere 97
 8.2. Trapianto cardiaco 98
 8.3. Morte cardiaca improvvisa nell'atleta 98
 8.4. Sindrome di Wolff-Parkinson-White 99
 8.5. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa nell'anziano 99
 9. Messaggi chiave 100
 9.1. Aspetti generali 100
 9.2. Cardiopatia strutturale 100
 9.3. Malattie elettriche primarie 100
 10. Le lacune nelle evidenze 100
 10.1. Aspetti generali 100
 10.2. Cardiopatia strutturale – in generale 100
 10.3. Complessi ventricolari prematuri/tachicardia ventricolare di origine idiopatica 101
 10.4. Malattia coronarica 101
 10.5. Cardiomiopatie 101
 10.6. Valvulopatie 101
 10.7. Cardiopatie congenite 101
 10.8. Malattie elettriche primarie 101
 11. "Cosa fare" e "Cosa non fare": messaggi delle linee guida 101
 12. Indicatori di qualità 109
 13. Materiale supplementare 109
 Bibliografia 109

ESC
 FEVS
 FV
 HFREF
 HNDPCM
 HR
 HTX
 HV
 IC
 ICD
 ILR
 IM
 IQR
 IVS
 LCSD
 LGE
 LMNA
 LQTS
 LVAD
 LVNC
 LVOT
 MRA
 NYHA
 OHCA
 OMT
 OR
 PCI
 PCR
 PES
 PET
 PPCM
 PVC
 PVM
 RCP
 RCT
 RMC
 RR
 RVOT
 SADS
 SaECG
 SCA
 SCD
 SHD
 S-ICD
 SIDS
 SQTS
 STEMI
 TAVI
 TC
 TdP
 TOF
 TV
 TV-BBR
 TVM
 TVNS
 TVP
 TVS
 TVSM
 TVSP
 VA
 VD
 VS
 WPW

Società Europea di Cardiologia
 frazione di eiezione ventricolare sinistra
 fibrillazione ventricolare
 scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta
 cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa
 hazard ratio
 trapianto cardiaco
 intervallo fascio di His-ventricolo
 intervallo di confidenza
 defibrillatore cardiaco impiantabile
 loop recorder impiantabile
 infarto miocardico
 range interquartile
 ipertrofia ventricolare sinistra
 denervazione simpatica cardiaca sinistra
 captazione tardiva di gadolinio
 lamina A/C
 sindrome del QT lungo
 dispositivi di assistenza ventricolare sinistra
 ventricolo sinistro non compatto
 tratto di efflusso del ventricolo sinistro
 antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi
 New York Heart Association
 arresto cardiaco extraospedaliero
 terapia medica ottimale
 odds ratio
 procedura coronarica percutanea
 reazione polimerasica a catena
 stimolazione elettrica programmata
 tomografia ad emissione di positroni
 cardiomiopatia peripartum
 complessi ventricolari prematuri
 prollasso valvolare mitralico
 rianimazione cardiopolmonare
 studio randomizzato controllato
 risonanza magnetica cardiaca
 rischio relativo
 tratto di efflusso del ventricolo destro
 sindrome della morte improvvisa aritmica
 signal-averaged ECG
 sindrome coronarica acuta
 morte cardiaca improvvisa
 cardiopatia strutturale
 defibrillatore cardiaco impiantabile sottocutaneo
 sindrome della morte improvvisa del lattante
 sindrome del QT corto
 infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST
 impianto transcateretere di valvola aortica
 tomografia computerizzata
 torsione di punta
 tetralogia di Fallot
 tachicardia ventricolare
 tachicardia ventricolare da rientro branca-branca
 tachicardia ventricolare monomorfa
 tachicardia ventricolare non sostenuta
 tachicardia ventricolare polimorfa
 tachicardia sopraventricolare
 tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa
 tachicardia ventricolare sostenuta polimorfa
 aritmia ventricolare
 ventricolare destra
 ventricolare sinistro/a
 Wolff-Parkinson-White

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

AAD farmaci antiaritmici
 ACE-I inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina
 AED defibrillatore automatico esterno
 AH intervallo atrio-fascio di His
 ARB antagonisti recettoriali dell'angiotensina
 ARNI inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilina
 ARVC cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro
 ATP stimolazione anti-tachicardica
 AV atrioventricolare
 BBD blocco di branca destra
 BBS blocco di branca sinistra
 BrS sindrome di Brugada
 CAD malattia coronarica
 cAMP adenosina monofosfato ciclico
 CCB calcio-antagonisti
 CHD cardiopatia congenita
 CIED dispositivo cardiaco elettronico impiantabile
 CMD cardiomiopatia dilatativa
 CMI cardiomiopatia ipertrofica
 CPG Linee Guida di Pratica Clinica
 CPVT tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica
 CRT terapia di resincronizzazione cardiaca
 DNA acido desossiribonucleico
 ECG elettrocardiogramma
 ERP pattern di ripolarizzazione precoce
 ERS sindrome della ripolarizzazione precoce

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia gestionale per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida e le raccomandazioni mirano a facilitare le decisioni del professionista sanitario nella sua pratica clinica quotidiana, ma non devono intendersi sostitutive del rapporto medico-paziente. Le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario sulla base dell'appropriatezza in relazione alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo caregiver.

Le linee guida sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari e, allo scopo di garantire a tutti gli utenti l'accesso

alle raccomandazioni più recenti, sono rese disponibili gratuitamente dalla Società Europea di Cardiologia (ESC). Tuttavia, in considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che l'ESC declina ogni responsabilità al riguardo.

Negli ultimi anni l'ESC ha emanato numerose linee guida e, tenuto conto del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e la pubblicazione delle linee guida ESC sono disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

Oltre alla pubblicazione delle linee guida per la pratica clinica, l'ESC è promotrice di diversi registri internazionali sulle malattie cardiovascolari (MCV) e sulle varie tipologie di intervento, che ricadono sotto la denominazione di EURObservational Research Programme. Tali registri costituiscono uno strumento fondamentale per poter valutare i procedimenti diagnostico-terapeutici, l'impiego delle risorse e l'aderenza alle linee guida e si prefiggono di fornire una maggiore conoscenza della pratica medica a livello europeo e nel resto del mondo sulla base di dati di elevata qualità raccolti durante la pratica clinica routinaria.

Inoltre, sono stati elaborati dall'ESC una serie di indicatori di qualità per la valutazione del livello di implementazione delle linee guida, di cui possono avvalersi non solo l'ESC ma anche le strutture ospedaliere, gli operatori ed i servizi sanitari per misurare la qualità della pratica clinica o per utilizzarli, unitamente ai messaggi chiave delle linee guida, nell'ambito

di programmi educazionali, allo scopo di migliorare la qualità dell'assistenza e gli outcome clinici.

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. La procedura di selezione è stata condotta con l'obiettivo di garantire un mix rappresentativo di membri, prevalentemente provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche dell'ESC, secondo criteri di diversità e inclusione, in particolar modo per quanto riguarda il genere e il paese di origine. È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni relativamente a specifiche opzioni diagnostico-terapeutiche sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato più avanti. La Task Force si è attenuta alle procedure di voto dell'ESC e tutte le raccomandazioni sottoposte a votazione hanno raggiunto almeno il 75% dei membri votanti.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare.

Tale procedimento è atto a garantire la trasparenza e a prevenire potenziali bias durante la preparazione e la revisione del documento. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si sia verificata durante il periodo di stesura del

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

	Definizione	Espressione consigliata	
Classi delle raccomandazioni	Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
	Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.	
	Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Deve essere preso in considerazione
	Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
	Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.	Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.

documento è stata notificata all'ESC e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG) supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di approvazione. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del Comitato CPG e di esperti, inclusi diversi membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche, nonché dalle Società Cardiologiche Nazionali. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del Comitato CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura.

Il compito di redigere le linee guida ESC prevede anche la predisposizione di mezzi formativi e di programmi di implementazione delle raccomandazioni, compresa la realizzazione di versioni tascabili, diapositive riassuntive, schede riassuntive per i medici non specialisti e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni in forma abbreviata, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sul sito web dell'ESC, nonché sul sito web dello *European Heart Journal*. Le Società Cardiologiche Nazionali affiliate all'ESC sono esortate a patrocinare, adottare, tradurre e mettere in pratica tutte le linee guida ESC. È necessario prevedere dei programmi di implementazione, in quanto è stato documentato che l'applicazione meticolosa delle raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

Il professionista sanitario è invitato a prendere in debita considerazione le linee guida ESC nell'esercizio del suo giudizio clinico, nonché nella definizione e implementazione delle strategie mediche preventive e diagnostico-terapeutiche. Le linee guida ESC non sopperiscono comunque alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, laddove necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, rispettando laddove opportuno le norme etiche che disciplinano la loro professione.

In queste linee guida viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni o nei pazienti che possano trarre beneficio dalla terapia raccomandata. Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario su base individuale, prestando particolare attenzione:

a) alla situazione di ciascun paziente. A tal riguardo si precisa che, salvo diverse disposizioni delle normative nazionali, l'utilizzo off-label dei farmaci deve essere limitato a quelle situazioni che coincidono con l'interesse del paziente in termini di qualità, sicurezza ed efficacia delle cure, e solamente dopo aver informato il paziente ed ottenuto il suo consenso;

b) alle normative sanitarie di ciascun paese, alle indicazioni fornite dagli enti regolatori governativi e, laddove applicabile, alle norme etiche a cui sono soggetti i professionisti sanitari.

2. INTRODUZIONE

Queste linee guida ESC per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari (VA) e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa (SCD) sono un aggiornamento di quelle pubblicate nel 2015, che si è reso necessario in seguito all'acquisizione di nuove conoscenze sull'epidemiologia della SCD, di nuove evidenze sulla genetica, sull'imaging e sui riscontri clinici per la stratificazione del rischio per VA e SCD, nonché in seguito ai progressi compiuti nella valutazione diagnostica e nelle strategie terapeutiche. A questo comitato hanno preso parte 25 membri, di cui 23 medici esperti, un esperto in metodologia e un rappresentante dei pazienti. Gli esperti sono stati selezionati con l'intento di ricoprire sia tutte le aree delle VA e della SCD sia le sottospecializzazioni della cardiologia con la collaborazione dei relativi gruppi di lavoro dell'ESC.

Tutti i 25 membri del comitato della task force hanno approvato le raccomandazioni delle linee guida mediante un processo di votazione anonima. Il documento è stato rivisto da 99 revisori e, in seguito ad un'analisi sistematica della letteratura effettuata sulla base delle indicazioni fornite dall'esperto in metodologia, sono state incluse 1155 voci bibliografiche, di cui 485 selezionate a supporto delle raccomandazioni (riportate in dettaglio anche nelle tabelle delle evidenze del materiale supplementare).

2.1. Le novità

Le parti di queste linee guida relative alla diagnosi e al trattamento sono state strutturate in maniera tale da facilitarne l'utilizzo nel processo decisionale clinico quotidiano.

La prima parte generale comprende alcune nuove sezioni sulla valutazione diagnostica, incluse le indicazioni relative ai test provocativi farmacologici, al test genetico e al work-up sistematico dei probandi e dei parenti con malattie elettriche primarie. Per cinque scenari clinici di più frequente riscontro vengono fornite delle flowchart complete e le raccomandazioni per la valutazione diagnostica alla prima presentazione di una VA nei pazienti senza cardiopatia nota. Sono riportate anche raccomandazioni pratiche per ottimizzare la programmazione dei defibrillatori cardiaci impiantabili (ICD) e gli algoritmi per il trattamento della tachicardia a complessi QRS larghi regolari e dello storm aritmico (Tabella 3).

Tabella 3. Nuovi concetti e nuove sezioni.

Nuovi concetti e nuove sezioni	Sezioni
Test diagnostici provocativi	5.1.3.5
Test genetico	5.1.4
Valutazione diagnostica dei pazienti senza cardiopatia nota con VA alla prima presentazione	5.2
Gestione dei pazienti con storm aritmico	6.1.3
Aspetti particolari della terapia con dispositivi	6.2.3

VA, aritmia ventricolare.

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Tabella 4. Le nuove raccomandazioni delle linee guida 2022.

Raccomandazioni	Classe
Supporto vitale di base e accesso agli AED negli ambienti pubblici	
Si raccomanda di rendere disponibile l'accesso pubblico alla defibrillazione nei luoghi dove l'arresto cardiaco si verifica con una certa frequenza ^a .	I
In caso di OHCA si raccomanda la RCP tempestiva da parte degli astanti.	I
Si raccomanda di promuovere l'addestramento della comunità alle manovre di supporto vitale di base per incrementare i tassi di RCP e di utilizzo degli AED da parte degli astanti.	I
Deve essere preso in considerazione di allertare mediante cellulare gli astanti addestrati alle manovre di supporto vitale di base in grado di assistere le vittime di OHCA che si trovano nelle vicinanze	Ila
Trattamento delle VA – aspetti generali	
La cardioversione elettrica è raccomandata come trattamento preferenziale nei pazienti con TVSM emodinamicamente tollerata, a condizione che il rischio correlato all'anestesia/sedazione sia basso.	I
In tutti i pazienti con scompenso cardiaco con FE ridotta è raccomandata la terapia medica ottimale con ACE-I/ARB/ARNI, MRA, beta-bloccanti e inibitori di SGLT2.	I
L'impianto di ICD è raccomandato unicamente nei pazienti che hanno un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale.	I
Nei pazienti con TVSM emodinamicamente tollerata che presentano SHD nota o sospetta deve essere presa in considerazione la somministrazione e.v. di procainamide.	Ila
Nei pazienti con TVSM emodinamicamente tollerata in assenza di una diagnosi certa può essere presa in considerazione la somministrazione e.v. di amiodarone.	Ilb
Nei pazienti con TVSM o TVSP/FV indotta da PVC di analogia morfologia che hanno un'indicazione all'impianto di ICD può essere presa in considerazione l'ablazione transcatteretere se l'ICD non è disponibile, se è controindicato per motivi medici concomitanti o se è rifiutato dal paziente.	Ilb
Il WCD può essere preso in considerazione in pazienti selezionati nella fase immediatamente successiva ad un IM.	Ilb
Malattia coronarica	
Nei pazienti con CAD e TVSM ricorrente sintomatica o ripetuti shock dell'ICD per TVSM nonostante terapia cronica con amiodarone è raccomandata l'ablazione transcatteretere piuttosto che la titolazione della terapia con AAD.	I
L'imaging cardiaco da stress durante esercizio fisico è raccomandato in aggiunta al test cardiopolmonare da sforzo dopo chirurgia nei pazienti con origine anomala dall'aorta di un'arteria coronaria e storia di arresto cardiaco rianimato.	I
Nei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso con vasospasmo coronarico deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD.	Ila

(continua)

Raccomandazioni	Classe
La terapia con ICD deve essere presa in considerazione nei pazienti con CAD, in classe NYHA I e FEVS ≤30% nonostante ≥3 mesi di OMT.	Ila
La terapia con ICD deve essere presa in considerazione nei pazienti con CAD, FEVS ≤40% nonostante ≥3 mesi di OMT e TVNS che mostrano TVSM inducibile alla PES.	Ila
Nei pazienti con CAD e TVSM emodinamicamente ben tollerata che presentano una FEVS ≥40%, in alternativa all'impianto di ICD deve essere presa in considerazione l'ablazione transcatteretere, da eseguire presso centri qualificati, a condizione che siano stati raggiunti gli endpoint prefissati ^b .	Ila
L'ablazione transcatteretere deve essere presa in considerazione nei pazienti con CAD e TVSM ricorrente sintomatica o con ripetuti shock dell'ICD per TVSM nonostante terapia con beta-bloccanti o sotalolo.	Ila
PVC/TV di origine idiopatica e cardiomiopatia indotta da PVC	
L'ablazione transcatteretere è raccomandata come trattamento di prima scelta nei pazienti sintomatici con PVC/TV di natura idiopatica ad origine dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra.	I
I beta-bloccanti ed i CCB non diidropiridinici sono indicati nei pazienti sintomatici con PVC/TV di natura idiopatica ad origine non dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra.	I
Nei pazienti con PVC/TV ed una presentazione non chiaramente indicativa di un'origine idiopatica ^c deve essere preso in considerazione di eseguire una RMC anche se l'ecocardiogramma è normale.	Ila
I beta-bloccanti, i CCB non diidropiridinici e la flecainide devono essere presi in considerazione quando l'ablazione transcatteretere non sia disponibile, sia rifiutata dal paziente o sia particolarmente rischiosa nei pazienti sintomatici con PVC/TV di natura idiopatica ad origine dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra.	Ila
L'ablazione transcatteretere o la somministrazione di flecainide devono essere prese in considerazione nei pazienti sintomatici con PVC/TV di natura idiopatica ad origine non dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra.	Ila
Nei pazienti con una riduzione inspiegata della FE e un burden di PVC ≥10% deve essere presa in considerazione l'evenienza di cardiomiopatia indotta da PVC.	Ila
Nei pazienti con sospetta cardiomiopatia indotta da PVC deve essere preso in considerazione di eseguire la RMC.	Ila
Nei pazienti che non rispondono alla CRT con PVC frequenti prevalentemente di tipo monomorfo che impediscono un'ottimale stimolazione biventricolare nonostante trattamento farmacologico deve essere presa in considerazione l'ablazione transcatteretere o la somministrazione di AAD.	Ila
L'ablazione transcatteretere può essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con PVC/TV di origine idiopatica che presentano ripetutamente un burden giornaliero di PVC >20% durante il follow-up.	Ilb

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Raccomandazioni	Classe
La somministrazione di amiodarone come trattamento di prima scelta non è raccomandata nei pazienti con TV/PVC di origine idiopatica.	III
Cardiomiopatia dilatativa/cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa	
Il test genetico (mirato almeno ai geni <i>LMNA</i> , <i>PLN</i> , <i>RBM20</i> e <i>FLNC</i>) è raccomandato nei pazienti con CMD/HNDCM e ritardo della conduzione AV di età <50 anni o con storia familiare di CMD/HNDCM o di SCD giovanile (<50 anni) in un parente di primo grado.	I
Nei parenti di primo grado dei pazienti con CMD/HNDCM si raccomanda di eseguire un ECG o un ecocardiogramma quando: <ul style="list-style-type: none"> il paziente indice ha ricevuto la diagnosi prima dei 50 anni di età o presenta caratteristiche cliniche indicative di una causa ereditaria, o in presenza di anamnesi familiare di CMD/HNDCM o morte improvvisa precoce inattesa. 	I
La RMC con LGE deve essere presa in considerazione nei pazienti con CMD/HNDCM per valutare l'eziologia e il rischio di VA/SCD.	Ila
Il test genetico (mirato almeno ai geni <i>LMNA</i> , <i>PLN</i> , <i>RBM20</i> e <i>FLNC</i>) deve essere preso in considerazione per la stratificazione del rischio nei pazienti con CMD/HNDCM apparentemente sporadica in età giovanile o con segni suggestivi di un'eziologia ereditaria.	Ila
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con CMD/HNDCM che presentano una FEVS <50% e ≥2 fattori di rischio (sincope, LGE alla RMC, TVSM inducibile alla PES, mutazione patogena a carico dei geni <i>LMNA</i> , <i>PLN</i> , <i>FLNC</i> e <i>RBM20</i>).	Ila
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con CMD/HNDCM e TVSM emodinamicamente tollerata.	Ila
Nei parenti di primo grado dei pazienti con CMD/HNDCM apparentemente sporadica può essere preso in considerazione di eseguire un ECG e un ecocardiogramma.	Ilb
Nei pazienti con CMD/HNDCM e una mutazione del gene <i>LMNA</i> non è raccomandata la partecipazione ad attività fisica di alta intensità, né ad attività sportiva agonistica.	III
Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro	
Nei pazienti con sospetta ARVC si raccomanda di eseguire la RMC.	I
Nei pazienti con diagnosi sospetta o accertata di ARVC sono indicati il counseling e test genetico.	I
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici ^d con diagnosi accertata di ARVC, disfunzione VD o VS moderata e TVNS o TVSM inducibile alla PES.	Ila
Nei pazienti con ARVC con indicazione ad impianto di ICD deve essere preso in considerazione un dispositivo dotato della programmazione di ATP per TVSM ad alta frequenza.	Ila

(continua)

Raccomandazioni	Classe
Nei portatori di mutazioni patogene correlate all'ARVC senza fenotipo può essere presa in considerazione l'astensione dall'attività fisica ad alta intensità ^e .	Ilb
In tutti i pazienti con diagnosi accertata di ARVC può essere presa in considerazione la terapia con beta-bloccanti.	Ilb
Nei pazienti con ARVC e sintomi altamente sospetti per VA, ai fini della stratificazione del rischio può essere presa in considerazione la PES.	Ilb
Cardiomiopatia ipertrofica	
Per il work-up diagnostico nei pazienti con CMI si raccomanda di eseguire la RMC con LGE.	I
Nei pazienti con CMI sono raccomandati il counseling e test genetico.	I
Nei parenti di primo grado dei pazienti con CMI si raccomanda di eseguire un ECG e un ecocardiogramma.	I
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con CMI di età ≥16 anni con un rischio intermedio di SD a 5 anni (≥4%-<6%) ^f ma che presentano (a) LGE significativa alla RMC (generalmente ≥15% della massa VS), o (b) FEVS <50%, o (c) anomala risposta pressoria al test da sforzo ^g , o (d) aneurisma apicale del ventricolo sinistro, o (e) mutazioni patogene a carico dei geni che codificano le proteine del sarcomero.	Ila
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei bambini di età <16 anni con CMI che presentano un rischio stimato di SD a 5 anni ≥6% (sulla base dell'HCM Risk-Kids score ^h).	Ila
Nei pazienti con CMI che presentano TVSM emodinamicamente tollerata deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD.	Ila
Nei pazienti con CMI che presentano episodi ricorrenti sintomatici di VA e ricevono ripetuti interventi dell'ICD deve essere presa in considerazione la terapia con AAD.	Ila
Nei pazienti adulti asintomatici con CMI che non presentano marker di rischio può essere presa in considerazione la pratica di attività fisica ad alta intensità.	Ilb
L'impianto di ICD può essere preso in considerazione nei pazienti con CMI di età ≥16 anni con un rischio stimato di SD a 5 anni basso (<4%) ⁱ ma che presentano (a) LGE significativa alla RMC (generalmente ≥15% della massa VS), o (b) FEVS <50%, o (c) aneurisma apicale del ventricolo sinistro.	Ilb
L'ablazione transcateretere, da eseguirsi presso centri specializzati, può essere presa in considerazione in pazienti selezionati con CMI che presentano TVSM sintomatica ricorrente o ricevono ripetuti interventi dell'ICD per TVSM nei quali la terapia con AAD è inefficace, controindicata o non tollerata.	Ilb
Ventricolo sinistro non compatto e cardiomiopatia restrittiva	
Nei pazienti con cardiomiopatia a fenotipo LVNC alla RMC o all'ecocardiogramma deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD per la prevenzione primaria della SCD secondo le raccomandazioni per la CMD/HNDCM.	Ila

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Raccomandazioni	Classe
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con amiloidosi da catene leggere o con amiloidosi cardiaca da transtiretina che presentano TV emodinamicamente non tollerata.	Ila
Malattie neuromuscolari	
La valutazione elettrofisiologica invasiva è raccomandata nei pazienti con distrofia miotonica che presentano palpitazioni o sincope suggestive di VA o che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco.	I
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con distrofia miotonica che presentano TVSM o che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco non dovuto a TV-BBR.	I
La valutazione elettrofisiologica invasiva deve essere presa in considerazione nei pazienti con distrofia miotonica che presentano un improvviso prolungamento dell'intervallo PR e della durata del QRS.	Ila
La valutazione elettrofisiologica invasiva deve essere presa in considerazione nei pazienti con distrofia miotonica che presentano un intervallo PR ≥ 240 ms e una durata del QRS ≥ 120 ms o di età >40 anni che presentano aritmia sopraventricolare o LGE significativa alla RMC.	Ila
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con distrofia miotonica che non presentano un ritardo della conduzione AV o sincope altamente suggestiva di VA.	Ila
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con distrofia miotonica che presentano palpitazioni altamente suggestive di VA e TV-non-BBR inducibile.	Ila
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con distrofia muscolare dei cingoli di tipo 1B o di Emery-Dreifuss che hanno un'indicazione alla stimolazione cardiaca.	Ila
L'impianto di ICD può essere preso in considerazione nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne/Becker che presentano LGE significativa alla RMC.	Ilb
L'impianto di ICD invece che di pacemaker permanente può essere preso in considerazione nei pazienti con distrofia miotonica che presentano ulteriori fattori di rischio per VA e SCD.	Ilb
Nei pazienti con distrofia miotonica non è raccomandata la valutazione elettrofisiologica seriata della conduzione AV e dell'inducibilità dell'aritmia se non nel caso di sospetta aritmia o progressione dei disturbi della conduzione all'ECG.	III
Malattie infiammatorie	
Nei pazienti con episodi di TV sostenuta emodinamicamente non tollerata o FV durante la fase acuta della miocardite, prima della dimissione deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD.	Ila
Nei pazienti che dopo la miocardite presentano episodi ricorrenti di TV sintomatica deve essere presa in considerazione la terapia con AAD.	Ila

(continua)

Raccomandazioni	Classe
Nei pazienti che dopo la miocardite presentano TVSM ricorrente sintomatica o ricevono ripetuti interventi dell'ICD per TVSM e nei quali la terapia con AAD è inefficace, non tollerata o non auspicabile deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere da eseguirsi presso centri specializzati.	Ila
Nei pazienti che sviluppano TVSM emodinamicamente tollerata durante la fase cronica della miocardite deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD.	Ila
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano una FEVS $>35\%$ ma LGE significativa alla RMC dopo risoluzione dell'infiammazione acuta.	Ila
La PES deve essere presa in considerazione ai fini della stratificazione del rischio nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano una FEVS 35-50% e LGE lieve alla RMC dopo risoluzione dell'infiammazione acuta.	Ila
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano una FEVS 35-50% e TVSM inducibile alla PES.	Ila
Il trattamento con AAD deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano VA sintomatica ricorrente.	Ila
Nei pazienti con cardiomiopatia di Chagas che presentano PVC sintomatici o TV deve essere preso in considerazione il trattamento con amiodarone allo scopo di ridurre il burden aritmico.	Ila
Nei pazienti con cardiomiopatia di Chagas che presentano episodi ricorrenti di TVSM sintomatica o ricevono ripetuti interventi dell'ICD per TVSM e nei quali la terapia con AAD è inefficace, controindicata o non tollerata deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere da eseguirsi presso centri specializzati.	Ila
Nei pazienti che sviluppano TVSM emodinamicamente ben tollerata durante la fase cronica della miocardite e che presentano funzione VS preservata con un'area di tessuto cicatriziale limitata tale da rendere possibile la procedura ablativa, può essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere in alternativa alla terapia con ICD dopo averne discusso con il paziente e a condizione che siano stati raggiunti gli endpoint prefissati ^b .	Ilb
L'ablazione transcateretere, da eseguirsi presso centri specializzati, può essere presa in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca portatori di ICD che presentano TVSM sintomatica ricorrente o ricevono ripetuti interventi dell'ICD per TVSM nei quali la terapia con AAD è inefficace, controindicata o non tollerata.	Ilb
Cardiopatie congenite	
Nei pazienti con CHD che presentano TV sostenuta si raccomanda di valutare le lesioni residue e le alterazioni strutturali di nuova insorgenza.	I

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Raccomandazioni	Classe
In pazienti selezionati con CHD (come quelli sottoposti a riparazione con “baffle” interatriale per trasposizione delle grandi arterie o ad intervento di Fontan o con anomalia di Ebstein) colpiti da arresto cardiaco deve essere presa in considerazione la valutazione e il trattamento della TVS a conduzione ventricolare rapida.	IIa
Nei pazienti sottoposti a riparazione di TOF candidati a sostituzione chirurgica o transcateretere della valvola polmonare possono essere presi in considerazione il mappaggio transcateretere preoperatorio e la resezione dell’istmo anatomico correlato alla TV da eseguire prima o durante l’intervento.	IIb
Nei pazienti sottoposti a riparazione di TOF con funzione biventricolare preservata e TVSM sintomatica, in alternativa all’impianto di ICD può essere presa in considerazione l’ablazione transcateretere o la concomitante ablazione chirurgica da eseguirsi presso centri specializzati.	IIb
Fibrillazione ventricolare idiopatica	
Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso si raccomanda di porre diagnosi di FV idiopatica, preferibilmente sulla base della documentazione degli episodi di FV, dopo aver escluso qualsiasi eziologia sottostante di natura strutturale, da canalopatia, metabolica o tossicologica.	I
Nei pazienti con FV idiopatica deve essere presa in considerazione la terapia con isoproterenolo per via endovenosa, verapamil o chinidina per il trattamento in acuto di storm aritmici o di ripetuti interventi dell’ICD.	IIa
Nei pazienti con FV idiopatica deve essere presa in considerazione la terapia cronica con chinidina per la soppressione di storm aritmici o di ripetuti interventi dell’ICD.	IIa
Nei parenti di primo grado dei pazienti con FV idiopatica può essere preso in considerazione di eseguire gli esami clinici (anamnesi, ECG ed ECG con registrazione delle derivazioni precordiali alte, test da sforzo, ecocardiogramma).	IIb
Nei pazienti con FV idiopatica può essere preso in considerazione di eseguire il test genetico per la ricerca dei geni correlati alle canalopatie e alle cardiomiopatie.	IIb
Sindrome del QT lungo	
Nei pazienti con LQTS clinicamente accertata si raccomanda il test e counseling genetico.	I
Nei pazienti con LQTS che presentano un intervallo QT prolungato è raccomandato il trattamento con beta-bloccanti, preferibilmente non selettivi (nadololo o propranololo), allo scopo di ridurre il rischio di eventi aritmici.	I
Nei pazienti con LQTS che presentano un intervallo QT prolungato è indicato il trattamento con mexiletina.	I
Nei pazienti con LQTS deve essere preso in considerazione di stimare il rischio aritmico prima di iniziare la terapia genotipo-specifica e basata sulla durata dell’intervallo QTc.	IIa

(continua)

Raccomandazioni	Classe
Nei pazienti con LQTS asintomatica con un profilo ad alto rischio (in base al sistema 1-2-3 LQTS Risk), in aggiunta alla terapia medica genotipo-specifica (con mexiletina nei pazienti con LQTS3), può essere preso in considerazione l’impianto di ICD.	IIb
L’esecuzione routinaria del test con adrenalina non è raccomandato nei pazienti con LQTS.	III
Sindrome di Andersen-Tawil	
Nei pazienti con sospetta sindrome di Andersen-Tawil è raccomandato il test genetico.	I
Nei pazienti con sindrome di Andersen-Tawil rianimati da un arresto cardiaco o che presentano TV sostenuta non tollerata è raccomandato l’impianto di ICD.	I
La diagnosi di sindrome di Andersen-Tawil deve essere presa in considerazione nei pazienti senza SHD che presentano almeno due delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • onde U prominenti associate o meno a prolungamento dell’intervallo QT • PVC/TV bidirezionali e/o polimorfi • disturbi da dismorfismo • paralisi periodica • mutazione patogena “loss of function” del gene <i>KCNJ2</i>. 	IIa
Per il trattamento delle VA, nei pazienti con sindrome di Andersen-Tawil deve essere presa in considerazione la terapia con beta-bloccanti e/o flecainide associata o meno ad acetazolamide.	IIa
Nei pazienti con sindrome di Andersen-Tawil e sincope inspiegata deve essere preso in considerazione l’impianto di ILR.	IIa
Nei pazienti con sindrome di Andersen-Tawil e pregressa sincope inspiegata o che soffrono di TV sostenuta tollerata può essere preso in considerazione l’impianto di ICD.	IIb
Sindrome di Brugada	
Nei probandi con BrS è raccomandato il test genetico per la ricerca di mutazioni del gene <i>SCN5A</i> .	I
La diagnosi di BrS deve essere presa in considerazione nei pazienti che non presentano altre patologie cardiache ma nei quali si riscontra un pattern ECG di BrS di tipo 1 non spontaneo ed almeno una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • sincope aritmica o respiro agonico notturno • anamnesi familiare di BrS • anamnesi familiare di morte improvvisa (<45 anni) con esame autoptico negativo e circostanze sospette per BrS. 	IIa
L’impianto di loop recorder deve essere preso in considerazione nei pazienti con BrS e sincope inspiegata.	IIa
La diagnosi di BrS può essere presa in considerazione nei pazienti che non presentano altre patologie cardiache ma nei quali si riscontra un pattern ECG di BrS di tipo 1 non spontaneo.	IIb

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Raccomandazioni	Classe
La PES può essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici con pattern ECG di BrS di tipo 1 spontaneo.	IIb
Il test con farmaci bloccanti i canali del sodio non è raccomandato nei pazienti con pregresso pattern ECG di BrS di tipo 1.	III
Nei pazienti asintomatici con BrS non è raccomandata l'ablazione transcateretere.	III
Sindrome della ripolarizzazione precoce	
Si raccomanda che la diagnosi di ERP sia posta in presenza di un sopraslivellamento del punto J ≥ 1 mm in due derivazioni adiacenti inferiori e/o laterali dell'ECG.	I
Si raccomanda che la diagnosi di ERS sia posta nei pazienti rianimati da un episodio di TVP/FV inspiegata in presenza di ERP.	I
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con diagnosi di ERS sopravvissuti ad un arresto cardiaco.	I
La diagnosi di ERS deve essere presa in considerazione nelle vittime di SCD con esame autoptico negativo accompagnato dalla cartella clinica nei quali sia stato documentato un ERP in un ECG antemortem.	IIa
Nei parenti di primo grado di pazienti con ERS deve essere preso in considerazione di eseguire una valutazione clinica per la ricerca di ERP in presenza di caratteristiche aggiuntive di alto rischio ⁱ .	IIa
Nei pazienti con ERP ed almeno una caratteristica di alto rischio ^k o che presentano sincope aritmica deve essere preso in considerazione l'impianto di ILR.	IIa
L'infusione di isoproterenolo deve essere presa in considerazione nei pazienti con ERS che presentano episodi di storm aritmico.	IIa
La somministrazione di chinidina in aggiunta all'impianto di ICD deve essere presa in considerazione nei pazienti con ERS che presentano episodi ricorrenti di FV.	IIa
L'ablazione dei PVC deve essere presa in considerazione nei pazienti con ERS che presentano ripetuti episodi di FV innescati da PVC di analoga morfologia non responsivi alla terapia medica.	IIa
Nei pazienti con ERS può essere preso in considerazione il test genetico.	IIb
L'impianto di ICD e la somministrazione di chinidina possono essere presi in considerazione nei pazienti con ERP che presentano sincope aritmica e ulteriori caratteristiche di alto rischio ^k .	IIb
L'impianto di ICD e la somministrazione di chinidina possono essere presi in considerazione nei pazienti asintomatici con storia familiare di morte improvvisa giovanile inspiegata che presentano caratteristiche di alto rischio per ERP ⁱ .	IIb
Nei soggetti asintomatici con ERP non è raccomandata l'esecuzione routinaria della valutazione clinica.	III
L'impianto di ICD non è raccomandato nei pazienti asintomatici con un ERP isolato.	III

(continua)

Raccomandazioni	Classe
Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica	
Nei pazienti con sospetto clinico o diagnosi clinica di CPVT è indicato il test e counseling genetico.	I
In tutti i pazienti con diagnosi clinica di CPVT è raccomandata la terapia con beta-bloccanti, preferibilmente non selettivi (nadololo o propranololo).	I
Quando non sia possibile eseguire un test da sforzo, per la diagnosi di CPVT può essere preso in considerazione il test con adrenalina o isoproterenolo.	IIb
Sindrome del QT corto	
Nei pazienti con diagnosi di SQTS è indicato il test genetico.	I
La diagnosi di SQTS deve essere presa in considerazione in presenza di un QTc ≤ 320 ms.	IIa
La diagnosi di SQTS deve essere presa in considerazione in presenza di un QTc ≥ 320 ms ma ≤ 360 ms e sincope aritmica.	IIa
L'impianto di ILR deve essere preso in considerazione nei pazienti con SQTS di giovane età.	IIa
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con SQTS e sincope aritmica.	IIa
La diagnosi di SQTS può essere presa in considerazione in presenza di un QTc ≥ 320 ms ma ≤ 360 ms e storia familiare di morte improvvisa prima dei 40 anni.	IIb
La chinidina può essere presa in considerazione (a) nei pazienti con SQTS che potrebbero beneficiare della terapia con ICD ma presentano controindicazioni all'impianto o rifiutano l'intervento, (b) nei pazienti con SQTS asintomatici e storia familiare di SCD.	IIb
L'isoproterenolo può essere preso in considerazione nei pazienti con SQTS e storm aritmico	IIb
Specifiche popolazioni	
Si raccomanda di trattare gli atleti con diagnosi di malattia cardiovascolare associata a rischio di SCD secondo quanto indicato nelle attuali linee guida per l'eleggibilità all'attività sportiva.	I
Nelle donne in gravidanza affette da ARVC deve essere preso in considerazione di non interrompere il trattamento con beta-bloccanti.	IIa
Nelle donne in stato di gravidanza con TVSM ricorrente altamente sintomatica che sono refrattarie o intolleranti agli AAD deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere con sistemi di mappaggio non fluoroscopico, preferibilmente da eseguirsi dopo il primo trimestre.	IIa
In pazienti selezionati sottoposti a trapianto cardiaco con vasculopatia del graft cardiaco o trattati per rigetto può essere preso in considerazione l'impianto di ICD.	IIb

(continua)

Raccomandazioni	Classe
Nei pazienti anziani che difficilmente possono trarre vantaggio dalla terapia con defibrillatore a causa dell'età avanzata e delle comorbilità può essere preso in considerazione di non procedere all'impianto di ICD in prevenzione primaria.	IIb

AA, farmaci antiaritmici; ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; AED, defibrillatore automatico esterno; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ARNI, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilina; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; ATP, stimolazione anti-tachicardica; BrS, sindrome di Brugada; CAD, malattia coronarica; CCB, calcio-antagonisti; CHD, cardiopatia congenita; CMD, cardiomiopatia dilatativa; CMI, cardiomiopatia ipertrofica; CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; ERP, pattern di ripolarizzazione precoce; ERS, sindrome della ripolarizzazione precoce; FE, frazione di eiezione; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FV, fibrillazione ventricolare; HND, cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; ILR, loop recorder impiantabile; IM, infarto miocardico; LGE, captazione tardiva di gadolinio; LQTS, sindrome del QT lungo; LVNC, ventricolo sinistro non compatto; MRA, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; OHCA, arresto cardiaco extraospedaliero; OMT, terapia medica ottimale; PES, stimolazione elettrica programmata; PVC, complessi ventricolari prematuri; RCP, rianimazione cardiopolmonare; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; SCD, morte cardiaca improvvisa; SD, morte improvvisa; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SQT, sindrome del QT corto; TV, tachicardia ventricolare; TV-BBR, tachicardia ventricolare da rientro branca-branca; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; TVSP, tachicardia ventricolare sostenuta polimorfa; VA, aritmia ventricolare; VD, ventricolare destra; VS, ventricolare sinistra; WCD, defibrillatore cardiaco indossabile.

^aCentri commerciali, stadi, stazioni di trasporto pubblico, casinò.

^bNon inducibilità della TV ed assenza di ritardo della conduzione all'elettrogramma.

^cFra cui età avanzata, morfologia a blocco di branca destra, TVSM verosimilmente dovuta ad un meccanismo di rientro.

^dPre-sincope o palpazioni indicativi di VA.

^eLinee guida ESC 2020 su cardiologia dello sport ed attività fisica nei pazienti con malattia cardiovascolare⁴.

^fSulla base dell'HCM Risk-SCD: <https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>.

^gDefinita da un incremento della pressione arteriosa sistolica <20 mmHg al picco dell'esercizio o da un calo della pressione di picco >20 mmHg.

^hSulla base dell'HCM Kids-Risk score: <https://hcmriskkids.org>.

ⁱFattori a favore dell'impianto di ICD: età^{5,6,11}, espansioni di CTG^{6-9,13,16}, morte improvvisa o anamnesi familiari di morte improvvisa⁵, disturbi della conduzione all'ECG¹⁶, prolungamento dell'intervallo PR¹³, blocco di branca sinistra⁵, aritmie atriali^{6,16}, TV non sostenuta⁵, disfunzione ventricolare sinistra¹⁷, LGE significativa alla RMC^{14,15,18}.

^jCaratteristiche di alto rischio per ERP: onde J >2 mm, alterazioni dinamiche del punto J e della morfologia del tratto ST^{1020,1041}.

^kERP associato ad alto rischio: storia familiare di morte improvvisa spiegata prima dei 40 anni di età, storia familiare di ERS.

La seconda parte delle linee guida è invece articolata in base alla gestione di specifiche patologie, con un link di rimando al relativo capitolo del manuale ESC CardioMed per ulteriori dettagli. Vengono affrontati in modo sistematico la stratificazione del rischio, la prevenzione della SCD, il trattamento delle VA e la gestione dei familiari dei pazienti. Vengono inoltre fornite indicazioni per l'esecuzione della risonanza magnetica cardiaca (RMC), del test genetico e dell'ablazione transcateretere delle aritmie ventricolari. Per ciascuna entità patologica sono riportate le relative flowchart nelle quali è illustrato il procedimento diagnostico e terapeutico, con la codifica dei colori che rispecchia la classe della raccomandazione secondo la definizione indicata in

tutte le linee guida ESC¹⁻³. Un'altra novità di questo documento consiste nelle tabelle delle evidenze (vedi materiale supplementare), nelle quali sono riportati in maniera sistematica tutti i trial e gli studi che, dopo accurata revisione dei dati disponibili e della metodologia applicata, sono stati selezionati a supporto delle raccomandazioni, dando priorità a quei lavori pubblicati dopo il 2015. Le raccomandazioni con livello di evidenza C, prive di riferimento bibliografico, sono supportate dall'opinione del gruppo di esperti. Nell'ottica di coadiuvare i medici nella loro pratica clinica quotidiana, per le procedure diagnostico-terapeutiche che sembrerebbero rivelarsi promettenti, contrassegnate da una classe di raccomandazione IIb, ma al momento supportate solo da limitate evidenze e per le quali difficilmente saranno disponibili ulteriori dati nel prossimo futuro, le raccomandazioni oltre ad essere riportate nelle relative tabelle, sono anche discusse in dettaglio nel testo.

Tabella 5. Modifiche nelle raccomandazioni rispetto alle linee guida 2015.

	Classe	
	2015	2022
Malattia coronarica		
La PES è indicata nei pazienti con sincope e pregresso STEMI nei quali la sincope rimane inspiegata dopo valutazione non invasiva.	IIa	I
Il trattamento con amiodarone e.v. deve essere preso in considerazione nei pazienti con TVP/FV ricorrente nella fase acuta di una SCA.	I	IIa
Nei pazienti con CAD eleggibili ad impianto di ICD, l'ablazione transcateretere può essere presa in considerazione subito prima (o immediatamente dopo) l'impianto di ICD allo scopo di ridurre il conseguente burden di TV e prevenire l'erogazione degli shock dell'ICD.	IIa	IIb
Cardiomiopatia indotta da complessi ventricolari prematuri		
Nei pazienti con cardiomiopatia presumibilmente dovuta a PVC frequenti prevalentemente di tipo monomorfo è raccomandata l'ablazione transcateretere.	IIa	I
Cardiomiopatia dilatativa/cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa		
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con CMD/HND, che presentano scompenso cardiaco sintomatico (in classe NYHA II-III) e FEVS ≤35% dopo ≥3 mesi di OMT.	I	IIa
L'ablazione transcateretere, da eseguirsi presso centri specializzati, deve essere presa in considerazione nei pazienti con CMD/HND che presentano TVSM sintomatica ricorrente o ricevono ripetuti interventi dell'ICD per TVSM nei quali la terapia con AAD è inefficace, controindicata o non tollerata.	IIb	IIa

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

	Classe	
	2015	2022
Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro		
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con diagnosi accertata di ARVC e sincope aritmica.	IIb	IIa
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con diagnosi accertata di ARVC e disfunzione sistolica VD o VS severa.	IIb	IIa
Malattie infiammatorie		
Nei pazienti con episodi di TVSM emodinamicamente non tollerata durante la fase cronica della miocardite è raccomandato l'impianto di ICD.	IIa	I
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano una FEVS ≤35%.	IIb	I
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano TV sostenuta accertata o colpiti da arresto cardiaco rianimato.	IIb	I
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che hanno un'indicazione a stimolazione cardiaca permanente per blocco AV di alto grado, indipendentemente dai valori di FEVS.	IIb	IIa
Nei pazienti con cardiomiopatia di Chagas che presentano TV sintomatica e nei quali la terapia con AAD (amiodarone e beta-bloccanti) è inefficace o non tollerata può essere preso in considerazione l'impianto di ICD.	IIa	IIb
Cardiopatie congenite		
Nei pazienti sottoposti a riparazione di TOF senza sintomi aritmici ma che presentano altri fattori di rischio ^a può essere presa in considerazione la valutazione elettrofisiologica, inclusa la PES.	IIa	IIb
Nei pazienti con CHD che presentano TVMS sintomatica ricorrente o che ricevono ripetuti interventi dell'ICD per TVMS non gestibile mediante terapia farmacologica o riprogrammazione dell'ICD deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere da eseguirsi presso centri specializzati.	I	IIa
Malattie elettriche primarie e specifiche popolazioni		
Nei pazienti con LQTS sintomatica ^b in terapia beta-bloccante e genotipo-specifica è raccomandato l'impianto di ICD.	IIa	I
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con CPVT che manifestano sincope aritmogena e/o episodi documentati di TV polimorfa/bidirezionale in corso di trattamento con beta-bloccanti alle massime dosi tollerate e con flecainide.	I	IIa

(continua)

	Classe	
	2015	2022
Negli atleti deve essere preso in considerazione di eseguire la valutazione cardiovascolare pre-agonistica.	I	IIa
L'ablazione transcateretere mirata al trattamento dei PVC responsabili dell'aritmia e/o del substrato aritmico localizzato nella regione epicardica dell'RVOT deve essere presa in considerazione nei pazienti con BrS che ricevono ripetuti shock appropriati erogati dall'ICD refrattari alla terapia farmacologica.	IIb	IIa
La LCSD deve essere presa in considerazione nei pazienti con diagnosi di CPVT quando la terapia di combinazione con beta-bloccanti e flecainide a dosaggio terapeutico è inefficace, non tollerata o controindicata.	IIb	IIa

AAD, farmaci antiaritmici; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; AV, atrioventricolare; BrS, sindrome di Brugada; CAD, malattia coronarica; CHD, cardiopatia congenita; CMD, cardiomiopatia dilatativa; CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; e.v., per via endovenosa; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FV, fibrillazione ventricolare; HNDKM, cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LCSD, denervazione simpatica cardiaca sinistra; LQTS, sindrome del QT lungo; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; PES, stimolazione elettrica programmata; PVC, complessi ventricolari prematuri; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; SCA, sindrome coronarica acuta; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TOF, tetralogia di Fallot; TV, tachicardia ventricolare; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VD, ventricolare destra; VS, ventricolare sinistra.

^aAltri fattori di rischio comprendono la disfunzione ventricolare sinistra o destra moderata, un'estesa area cicatriziale del ventricolo destro alla risonanza magnetica cardiaca, una durata del QRS ≥180 ms e una marcata frammentazione del QRS.

^bSincope aritmica o aritmia ventricolare non emodinamicamente tollerata.

3. DEFINIZIONI

3.1. Tipi di aritmie ventricolari

Complessi ventricolari prematuri (PVC): comparsa prematura di un complesso QRS anomalo (generalmente di durata ≥120 ms con onda T ampia solitamente in direzione opposta della deflessione massima del QRS, non preceduto da un'onda P).

PVC monofocali o monomorfi: PVC con una singola morfologia del QRS.

PVC multifocali, multiformi o polimorfi: PVC con diverse morfologie del QRS.

PVC con intervallo di accoppiamento breve: PVC che interrompe l'onda T del battito precedente.

Tachicardia ventricolare (TV): ≥3 battiti consecutivi ad una frequenza >100 b/min che originano dai ventricoli e che non dipendono dalla conduzione del nodo seno-atriale o atrioventricolare (AV).

Tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS): TV di 3 battiti di durata ≤30 s.

Tachicardia ventricolare monomorfa (TVM): i battiti mantengono sempre la stessa morfologia del QRS.

Tachicardia ventricolare polimorfa (TVP): la morfologia del QRS è sempre variabile.

Tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa/polimorfa (TVSM/TVSP): TV incessante di durata ≥ 30 s o che necessita di intervento per la risoluzione.

Tachicardia ventricolare bidirezionale: alternanza battito-battito dell'asse QRS frontale (come nel caso di tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica [CPVT], sindrome di Andersen-Tawil, intossicazione digitalica, miocardite acuta).

Tachicardia ventricolare a torsione di punta (TdP): tipo di TV polimorfa nel contesto di QT prolungato con complessi QRS irregolari, il cui asse elettrico si torce intorno alla linea isoelettrica dell'elettrocardiogramma (ECG) con pattern sinusoidale.

Fibrillazione ventricolare (FV): ritmo cardiaco caotico e disorganizzato di durata e morfologia variabile, senza complessi QRS riconoscibili all'ECG di superficie.

Storm aritmico: VA che si verificano 3 o più volte nell'arco di 24 h (a distanza di almeno 5 min), ciascuna delle quali necessita di intervento per la risoluzione.

TV incessante: TV sostenuta continua che ricorre sistematicamente nonostante ripetuti interventi per la risoluzione effettuati nel corso di alcune ore.

3.2. Morte cardiaca improvvisa

Arresto cardiaco improvviso: interruzione improvvisa della normale attività cardiaca con collasso emodinamico.

Morte cardiaca improvvisa (SCD): morte naturale improvvisa presumibilmente dovuta a cause cardiache che si verifica entro 1 h dall'esordio dei sintomi nei casi testimoniati o entro 24 h dall'ultima volta che la vittima è stata vista viva nei casi non testimoniati. In seguito ad esame autoptico, la SCD è definita come morte naturale inattesa dovuto a cause cardiache o non note.

Morte improvvisa inspiegata: morte improvvisa inspiegata che si verifica in un individuo di età >1 anno.

Sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS): morte improvvisa inspiegata che si verifica in un individuo di età <1 anno con reperti anatomico-patologici e tossicologici negativi ed esame autoptico negativo relativamente alle circostanze della morte.

Sindrome della morte improvvisa aritmica (SADS): morte improvvisa inspiegata che si verifica in un individuo di età >1 anno con reperti anatomico-patologici e tossicologici negativi. Nota: sinonimo di "morte improvvisa inspiegata con autopsia negativa".

3.3. Sincope

Sincope inspiegata: perdita transitoria di coscienza dovuta a ipoperfusione cerebrale, caratterizzata da insorgenza rapida, breve durata e recupero completo spontaneo, ma inspiegata dopo work-up convenzionale. Per il work-up e la diagnosi differenziale si rimanda alle linee guida ESC 2018 per la diagnosi e la gestione della sincope¹.

Sincope aritmica: come sopra, ma altamente sospetta per bradicardia intermittente, tachicardia sopraventricolare (TSV) rapida o VA.

3.4. Centri specializzati

Team multidisciplinare: un team multidisciplinare con il coinvolgimento di plurimi specialisti si caratterizza per una modalità di comunicazione aperta, gestione e leadership positive, risorse appropriate e un mix di competenze. Il processo decisionale deve essere condiviso nell'ambito del team.

Centro specializzato per l'ablazione transcateretere delle VA: la complessità dei pazienti e delle procedure è estremamente variabile. Alcuni pazienti, soprattutto quelli affetti da patologie ad eziologia non ischemica, necessitano di operatori più esperti e di centri con maggiori capacità. Un centro specializzato deve avere almeno un operatore con esperienza adeguata nell'eseguire gli interventi necessari atti a favorire il successo della procedura (es. accesso epicardico percutaneo), deve essere attrezzato per eseguire regolarmente l'ablazione transcateretere della TV nei pazienti con cardiopatia strutturale (SHD) e deve anche disporre delle risorse necessarie per gestire le condizioni mediche, le comorbilità e le potenziali complicanze nei pazienti sottoposti a procedure complesse di ablazione delle VA; vale a dire che deve essere dotato di esperienza nell'ambito della cardiologia interventistica, della possibilità di impianto in acuto di dispositivi di assistenza meccanica al circolo e di back-up chirurgico cardiotoracico. Tenendo conto delle diverse disponibilità nei vari paesi europei, è preferibile trattare i pazienti complessi presso centri maggiormente esperti situati ad una distanza ragionevole.

3.5. Genetica

Variante patogena o probabilmente patogena: l'American College of Medical Genetics ha elaborato un sistema standardizzato suddiviso in classi per l'interpretazione delle malattie imputabili a varianti genetiche, in base al quale quelle che più verosimilmente possono causare una malattia sono definite di classe V ("patogene") o di classe IV ("probabilmente patogene").

Mutazione: in queste linee guida questo termine viene utilizzato per indicare una variante di classe IV o V.

Variante di significato incerto: un'alterazione nella normale sequenza dell'acido desossiribonucleico (DNA) di un gene, i cui effetti sulla salute non sono noti.

4. EPIDEMIOLOGIA DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA, SENSIBILIZZAZIONE PUBBLICA E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

4.1. Incidenza della morte cardiaca improvvisa

La SCD è responsabile di circa il 50% di tutte le morti cardiovascolari, di cui la metà si verificano come prima manifestazione di una malattia cardiaca¹⁹⁻²⁴. In caso di sospetta SCD, questa deve essere possibilmente accertata sulla base di plurime indagini ricorrendo anche all'autopsia, necessaria per escludere in maniera affidabile eventuali cause extracardiache di morte improvvisa.

L'incidenza di SCD aumenta drasticamente con l'età, risultando molto bassa durante l'infanzia e l'adolescenza (1 per 100 000 persone-anno)²⁵⁻²⁷ ma raggiungendo valori di 50 per 100 000 persone-anno nei soggetti di mezza età (nella quinta-sesta decade di vita)²⁸⁻³⁰ e di almeno 200 per 100 000 persone-anno nell'ottava decade di vita²⁰. A qualsiasi età, i tassi di SCD sono più elevati negli uomini rispetto alle donne, anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio per malattia coronarica (CAD)^{24,31-33}. Anche l'etnia sembra avere un impatto considerevole^{34,35}. Si stima che il 10-20% di tutti i decessi in Europa sia imputabile a SCD^{36,37}. Circa 300 000 persone in Europa sono colpite ogni anno da un arresto cardiaco extraospedaliero (OHCA) trattato dai servizi medici d'emergenza^{38,39}.

Nel mondo occidentale, l'epidemiologia della SCD è strettamente correlata alla CAD, che è responsabile del 75-80% dei casi di SCD⁴⁰. Nonostante la prevalenza di CAD non si sia ridotta, si è assistito ad un calo significativo della mortalità dovuta a CAD. In numerosi report è stata documentata una riduzione dell'incidenza di SCD⁴⁰⁻⁴², ma il rischio di SCD in rapporto alla totalità dei decessi per cause cardiovascolari sembrerebbe più elevato^{43,44}.

Per quanto la pratica regolare dell'attività fisica abbia effetti benefici sulla salute cardiovascolare, in popolazioni selezionate lo sport, specie se di vigorosa intensità, è risultato associato a SCD durante o dopo esercizio fisico⁴⁵⁻⁵¹. Diversi report indicano che la maggior parte delle SCD correlate all'attività sportiva si verificano nel contesto ricreativo^{52,53} piuttosto che agonistico, soprattutto nei partecipanti di sesso maschile di mezza età, stando ad indicare che la causa sottostante più frequente è rappresentata dalla CAD^{46,54,55}.

4.2. Cause di morte cardiaca improvvisa nelle differenti fasce di età

Le malattie cardiache associate a SCD variano a seconda dell'età. Nei soggetti giovani predominano le malattie elettriche primarie e le cardiomiopatie, così come le miocarditi e le anomalie coronariche^{25,27,56-61}. Tuttavia, la metà dei casi di SCD che si verificano durante la quarta decade di vita è correlata a CAD, in particolare a sindrome coronarica acuta (SCA)^{62,63}.

Nei soggetti di età più avanzata predominano le malattie strutturali croniche (CAD intesa sia come manifestazione di eventi coronarici acuti che di stenosi coronariche croniche, valvulopatie e scompenso cardiaco), mentre le malattie elettriche potenzialmente ereditarie o le patologie strutturali ad eziologia non ischemica possono essere responsabili di oltre il 50% delle SCD che si verificano nei soggetti di età <50 anni²⁷.

Nella Figura 1 sono illustrati la distribuzione per età all'esordio di VA e SCD, i tipi di aritmia predominanti, i fattori scatenanti, i fattori genetici e il genere associati ad un aumentato rischio di VA in determinate malattie elettriche primarie e strutturali.

4.3. Stima del rischio individuale vs rischio di popolazione

Nella popolazione generale (soggetti senza cardiopatia nota), l'approccio più efficace per prevenire la SCD consiste nel quantificare individualmente il rischio di sviluppare una CAD utilizzando le carte del rischio^{64,65}. Alcuni studi hanno documentato l'esistenza di una predisposizione genetica alla morte improvvisa durante ischemia acuta⁶⁶⁻⁷⁰. L'obiettivo sarebbe quello di identificare quei sottogruppi relativamente poco numerosi di soggetti ad alto rischio della popolazione generale a rischio di SCD come primo evento cardiaco. Recentemente sono stati proposti alcuni modelli per la stratificazione del rischio di SCD nella popolazione generale⁷¹⁻⁷³. Non esistono dati convincenti a supporto del beneficio derivante da programmi di screening di massa nella popolazione generale per la prevenzione della SCD⁷⁴⁻⁷⁶.

Per decenni, i ricercatori hanno prospettato una vasta gamma di "indicatori" per la SCD, in particolare nel contesto della CAD. Sono stati suggeriti alcuni marker non invasivi di rischio (come i potenziali tardivi, la variabilità della frequenza cardiaca, le variazioni periodiche dinamiche della ripolarizzazione e la sensibilità barocettiva)⁷⁷. Tuttavia, nonostante gli outcome promettenti evidenziati nei primi studi, nessuno di

questi "predittori" ha influenzato la pratica clinica. La frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) è l'unica variabile utilizzata, spesso in combinazione con la classe della New York Heart Association (NYHA), per porre l'indicazione in prevenzione primaria all'impianto di ICD nel contesto della CAD cronica e della cardiomiopatia dilatativa (CMD). Sono stati sviluppati schemi e calcolatori per la stratificazione del rischio di malattie aritmogene ereditarie, come la cardiomiopatia ipertrofica (CMI), la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) e la cardiomiopatia da mutazioni della lamina A/C (LMNA)⁷⁸⁻⁸².

L'attribuzione di rischio basso, intermedio o alto dipende dal tipo di evento (es. se fatale o non fatale) e dal rischio di un evento nella popolazione in studio. Ad esempio, la mortalità dipende dall'età, dal sesso e da altri fattori di rischio, come le comorbidità, ma la situazione si complica ulteriormente se viene preso in considerazione un tipo specifico di morte, come la SCD. In questo caso, i decessi non riconducibili a SCD sono da ritenersi eventi (o rischi) che concorrono alla SCD nel senso che, precludendo l'osservazione della SCD, possono far sì che gli interventi per la prevenzione della SCD, come l'impianto di ICD, abbiano un beneficio limitato.

4.4. Calcolatori del rischio di morte cardiaca improvvisa e revisione della metodologia

Per la popolazione adulta e pediatrica sono stati proposti diversi calcolatori per quantificare il rischio di SCD^{80,81,83-85}. Negli ultimi decenni si è assistito ad un'evoluzione dei modelli predittivi che ha portato alla definizione di alcuni standard per lo sviluppo, la validazione (interna ed esterna) e la composizione dei modelli predittivi di SCD^{86,87}. Oltre alle misure dotate di capacità discriminante come il c-index, recentemente è stata rivolta particolare attenzione alle misure di calibrazione come la pendenza di calibrazione, in quanto è importante non solo identificare i pazienti a rischio più elevato rispetto a quelli a rischio più basso, ma anche ottenere una quantificazione robusta del rischio stesso mediante l'utilizzo di appositi calcolatori⁸⁸. Lo sviluppo e la validazione di tali calcolatori è tuttavia gravata da alcune limitazioni, quali l'utilizzo di popolazioni storiche che non sono rappresentative delle coorti di pazienti contemporanee, l'omissione di alcune variabili, l'uso di outcome composti costituiti da eventi di diversa rilevanza clinica, la mancanza di validazione esterna e l'assenza di calibrazione. In queste linee guida vengono utilizzati differenti cut-off per il rischio di SCD/VA a 5 anni ai fini dell'indicazione all'impianto di ICD. Ogni cut-off è stato selezionato dai rispettivi autori e dal gruppo della task force tenendo conto del rischio derivante da condizioni concomitanti, dell'outcome misurato (SCD vs VA) e della robustezza di ciascun calcolatore del rischio.

4.5. Sensibilizzazione e intervento: supporto vitale di base e accesso ai defibrillatori automatici esterni negli ambienti pubblici

I tassi di sopravvivenza dopo OHCA sono tuttora drammaticamente bassi⁸⁹⁻⁹⁵, anche se si registrano ampie disparità regionali⁹⁶. L'attuazione precoce di interventi rianimatori, soprattutto prima dell'arrivo del servizio medico d'emergenza, è stata identificata come un elemento fondamentale per migliorare la sopravvivenza^{95,97}. La rianimazione cardiopolmonare (RCP) da parte degli astanti e l'impiego dei defibrillatori automatici esterni (AED) negli ambienti pubblici hanno determinato un miglioramento dell'outcome neurologico e fun-

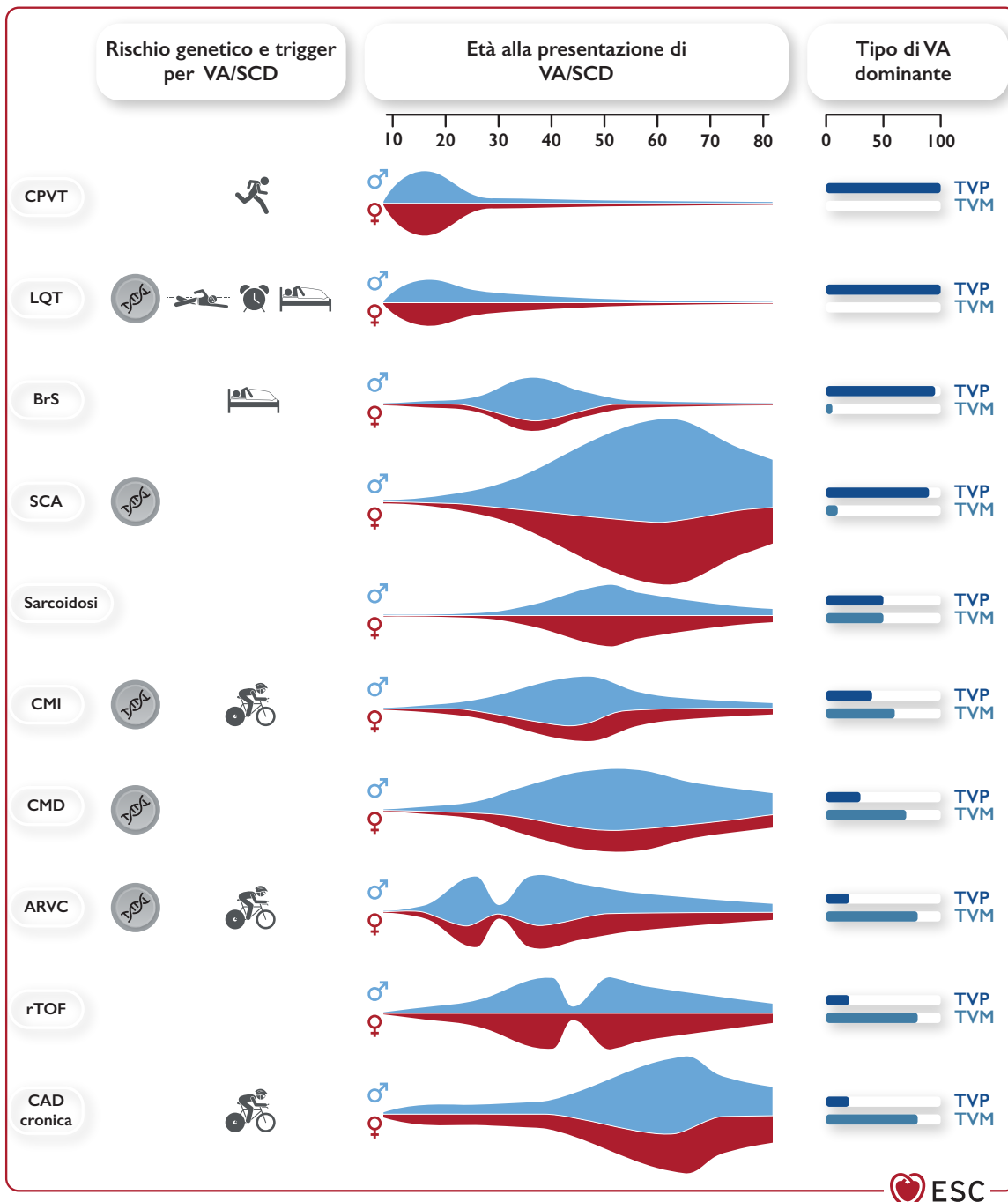


Figura 1. Figura centrale. Fattori di rischio genetici per VA/SCD, tipici trigger di VA/SCD, età alla presentazione di VA/SCD, sesso predominante e tipiche VA (TVP/FV vs TVM) nelle differenti patologie associate a VA/SCD.

ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; BrS, sindrome di Brugada; CAD, malattia coronarica; CMD, cardiomiopatia dilatativa; CMI, cardiomiopatia ipertrofica; CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; FV, fibrillazione ventricolare; LQT, sindrome del QT lungo; rTOF, tetralogia di Fallot sottoposta a correzione; SCA, sindrome coronarica acuta; SCD, morte cardiaca im-provvisa; TVM, tachicardia ventricolare monomorfa; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa; VA, aritmia ventricolare.

zionale, oltre che della sopravvivenza, nei pazienti colpiti da OHCA. I dati disponibili stanno ad indicare la necessità di una maggiore disponibilità di defibrillatori che siano accessibili al pubblico e di addestramento della comunità nelle manovre di supporto vitale di base⁸⁹⁻⁹⁵, preferibilmente da iniziare già nell'adolescenza e da ripetere successivamente⁹⁸⁻¹⁰⁰. Infine,

l'arrivo di volontari addestrati al supporto vitale di base, attraverso reti mobili dedicate, ha dimostrato di aumentare i tassi di RCP avviata dagli astanti, riducendo notevolmente il lasso di tempo prima dell'esecuzione delle manovre rianimatorie con miglioramento dell'outcome delle vittime di OHCA¹⁰¹⁻¹⁰³. L'educazione degli addetti pubblici e dei membri della comu-

nità sull'importanza di aumentare i tassi di RCP da parte degli astanti e di promuovere l'utilizzo della defibrillazione precoce da parte dei soccorritori laici e professionisti è fondamentale per aumentare i tassi di sopravvivenza.

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le manovre di supporto vitale di base e per l'accesso al defibrillatore automatico esterno negli ambienti pubblici

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di rendere disponibile l'accesso pubblico alla defibrillazione nei luoghi dove l'arresto cardiaco si verifica con una certa frequenza ^{c90-92} .	I	B
In caso di OHCA si raccomanda la RCP tempestiva da parte degli astanti ⁹³⁻⁹⁵ .	I	B
Si raccomanda di promuovere l'addestramento della comunità alle manovre di supporto vitale di base per incrementare i tassi di RCP e di utilizzo degli AED da parte degli astanti ^{93,97,104} .	I	B
Deve essere preso in considerazione di allertare mediante cellulare gli astanti addestrati alle manovre di supporto vitale di base in grado di assistere le vittime di OHCA che si trovano nelle vicinanze ^{101-103,105} .	Ila	B

AED, defibrillatore automatico esterno; OHCA, arresto cardiaco extraospedaliero; RCP, rianimazione cardiopolmonare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cCentri commerciali, stadi, stazioni di trasporto pubblico, casinò.

5. VALUTAZIONE E TRATTAMENTO. ASPETTI GENERALI

5.1. Strumenti diagnostici

5.1.1. Anamnesi ed esame obiettivo

L'anamnesi deve focalizzarsi sulle "red flags", come le caratteristiche della sincope aritmica, ad esempio l'assenza di prodromi vagali o storia familiare di morte improvvisa prematura o di SCD, come un annegamento o un incidente stradale nel caso di sindrome del QT lungo (LQTS) e di CPVT^{1,106}. Le caratteristiche meno evidenti che depongono per una causa ereditaria comprendono una storia familiare di epilessia, la SIDS, la sordità (LQTS), lo scompenso cardiaco o l'impianto di pacemaker prima dei 50 anni. Le caratteristiche delle patologie correlate a condizioni pro-aritmiche comprendono la rilevazione all'auscultazione di click mesosistolico nel caso di prolasso valvolare mitralico (PVM) e di soffio eiettivo del tratto di efflusso durante manovra di Valsalva in caso di CMI. Anche alcune particolari caratteristiche cutanee possono essere rilevanti, come la presenza di lupus pernio, eritema nodoso nella sarcoidosi, angiocheratoma nella malattia di Fabry, xantelasma/xantoma e cheratosi palmoplantare nell'ARVC.

5.1.2. Test di laboratorio

I peptidi natriuretici (peptide natriuretico di tipo B o frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B) possono avere un ruolo nell'identificare i soggetti ad aumentato rischio di SCD nella popolazione generale^{107,108} o nei pazienti con CAD¹⁰⁹. Non esistono evidenze sufficienti a supporto del-

la determinazione dei livelli di peptide natriuretico di tipo B come metodo per selezionare i pazienti che necessitano di impianto di ICD^{110,111}.

5.1.3. Test invasivi e non invasivi

5.1.3.1. ECG e monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale²

L'ECG a 12 derivazioni rappresenta uno strumento importante per la diagnosi della malattia sottostante, per la stratificazione del rischio in popolazioni selezionate e per la diagnosi del tipo di VA quando rilevata durante la registrazione del tracciato. La documentazione delle aritmie correlate ai sintomi ha una rilevanza clinica fondamentale, ma può essere difficile da ottenere nel caso di eventi sporadici. Il tipo di dispositivo utilizzato per il monitoraggio ECG e la durata della registrazione devono pertanto essere adeguati alla frequenza degli eventi clinici. Per aritmie che ricorrono quotidianamente è appropriato un monitoraggio per un periodo di 24-48h (solitamente il "monitoraggio Holter")¹¹², mentre nel caso di episodi sporadici è maggiormente indicato il monitoraggio intermittente per periodi più prolungati, mediante l'uso di registratori ECG attivati direttamente dal paziente (o dispositivi mobili per la salute/smartphone)¹¹³. I loop recorder impiantabili (ILR) possono essere utili per la diagnosi di aritmie nei pazienti con sintomi potenzialmente fatali, come nel caso della sincope inspiegata¹¹⁴.

5.1.3.2. Signal-averaged ECG

Il *signal-averaged ECG* (SaECG) è in grado di rilevare segnali di ampiezza molto bassa ("potenziali tardivi") presenti alla fine del complesso QRS¹¹⁵ utilizzando tre misurazioni nel dominio del tempo: la durata del QRS, la durata del segnale di bassa ampiezza (<40 µV) e il voltaggio quadratico medio del segnale negli ultimi 40 ms del QRS¹¹². Le alterazioni rilevate al SaECG possono anche essere valutate mediante analisi nel dominio della frequenza¹¹². Il SaECG può essere utile nella diagnosi di ARVC¹¹⁶.

5.1.3.3. Test da sforzo

Il test da sforzo è utile ai fini diagnostici e per valutare la risposta alla terapia in pazienti con disturbi del ritmo da iperattività adrenergica sospetti/accertati, come TVM idiopatica indotta dallo sforzo, TVP o TV bidirezionale nella CPVT^{117,118}. Il QTc misurato a 4 min di recupero dopo test da sforzo può contribuire alla diagnosi di LQTS¹¹⁹.

5.1.3.4. Imaging

L'imaging è fondamentale per valutare la funzione cardiaca e per identificare la presenza di una cardiomiopatia (capitolo 10 del manuale ESC CardioMed)¹²⁰. Nei pazienti con VA, un test di imaging negativo è indicativo di malattia elettrica primaria. L'ecocardiografia rappresenta una metodica di prima scelta facilmente disponibile che permette di diagnosticare e stratificare il rischio nei pazienti affetti da valvulopatie, CAD, CMD, CMI, ARVC¹²¹ e ventricolo sinistro non compatto (LVNC). L'analisi dello strain rate all'imaging ecocardiografico consente di distinguere il movimento attivo da quello passivo dei segmenti miocardici e di rilevare precocemente la presenza di disfunzione miocardica. Il riscontro di alterazioni della cinetica parietale può essere indicativo di pregresso infarto, cardiomiopatia o malattia infiammatoria. Lo strain longitudinale globale è una misura robusta della funzione ventricolare

sinistra (VS) in grado di rilevare minime variazioni della funzione VS quando la FEVS è ancora preservata¹²². L'analisi dello strain all'imaging consente di valutare la dispersione meccanica dovuta a contrazione irregolare che può comportare un aumentato rischio di VA¹²²⁻¹²⁵.

La RMC fornisce attualmente la misurazione più accurata e riproducibile della funzione sistolica atriale, biventricolare globale e regionale, oltre ad essere in grado di rilevare la presenza di edema miocardico, fibrosi, infiltrazione e difetti di perfusione (capitolo 11.4 del manuale ESC CardioMed)¹²⁶. La RMC ha una maggiore sensibilità rispetto all'ecocardiografia nella diagnosi di ARVC¹²⁷, consente di porre diagnosi di LVNC e di identificare gli aneurismi apicali nella CMI. Il rilevamento di fibrosi mediante captazione tardiva di gadolinio (LGE) contribuisce alla stratificazione del rischio di VA nella CMI¹²⁸ e nella CMD¹²⁹, nonché teoricamente anche nella sindrome aritmica da PVM^{130,131}. Le nuove tecniche di mappaggio cardiaco consentono di identificare aree di fibrosi diffusa e possono suggerire l'eziologia dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) indirizzando la terapia specifica, ad esempio nella malattia di Fabry e nell'amiloidosi. Resta da definire il valore prognostico.

L'imaging cardiaco mediante tomografia computerizzata (TC) ha il vantaggio di un'elevata risoluzione spaziale (capitolo 12.1 del manuale ESC CardioMed)¹³². La sincronizzazione ECG, l'acquisizione di sequenze aggiuntive in apnea respiratoria e la somministrazione di beta-bloccanti per ridurre la frequenza cardiaca ne migliorano la qualità. L'angiografia coronarica invasiva comporta l'esposizione alle radiazioni. L'angio-TC rappresenta la metodica preferenziale per escludere la presenza di stenosi coronarica nei pazienti con bassa probabilità di CAD^{133,134}. La presenza di frequenti PVC ha un impatto sulla qualità di quasi tutte le modalità di imaging.

5.1.3.5. Test diagnostici provocativi

Questi sono sintetizzati nella Tabella 6. I test eseguiti più comunemente comprendono il test con farmaci bloccanti i canali del sodio nella sindrome di Brugada (BrS) e il test all'adenosina per escludere la sindrome da pre-eccitazione latente^{135,136}. Il test provocativo con adrenalina può essere utile nella CPVT nei pazienti che non sono in grado di eseguire il test da sforzo, mentre non è raccomandato nella LQTS a causa dell'elevato tasso di falsi positivi e in considerazione del fatto che è più utile il test da sforzo¹³⁷. La presenza di vasospasmo coronarico come causa di FV in assenza di malattie coronariche ostruttive/cardiomiopatia può essere testata mediante infusione intracoronarica di acetilcolina/ergonovina a dosi incrementali.

5.1.3.6. Studio elettrofisiologico

Lo studio elettrofisiologico mediante misurazione degli intervalli al basale (es. intervallo atrio-fascio di His [AH] e fascio di His-ventricolo [HV]), stimolazione elettrica programmata (PES) o mappaggio elettroanatomico può essere utilizzato a fini diagnostici e per guidare la terapia¹⁴⁵⁻¹⁵⁰. La resa della PES varia in funzione del tipo e della severità della condizione cardiaca sottostante, della presenza o assenza di TV spontanea, della terapia farmacologica concomitante, del protocollo e del sito di stimolazione. I classici protocolli prevedono la stimolazione in doppio sito del ventricolo destro a 2-3 lunghezze di ciclo differenti, l'erogazione di 3 extrastimoli e l'infusione di isoproterenolo^{148,151,152}.

Attualmente la PES è utilizzata prevalentemente per confermare la diagnosi di TV e per l'inducibilità di VA mappabili

considerando la non inducibilità come endpoint dell'ablazione. Nei pazienti con scompenso cardiaco e FEVS $\leq 35\%$ viene posta generalmente l'indicazione ad impianto di ICD e, di conseguenza, non è necessaria l'induzione della TV/FV prima dell'intervento. Nei pazienti con SHD e FEVS lievemente ridotta o preservata che presentano sincope inspiegata, l'induzione di TVSM mediante PES può essere utile per identificare la causa sottostante e stimare il rischio di eventi successivi^{146,153}. In linea generale, l'induzione di TVP/FV nei pazienti con SHD non è ritenuta specifica¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

Nelle malattie elettriche primarie, la PES non ha un valore prognostico, anche se alcune evidenze sono a supporto del suo utilizzo nella BrS¹²⁷. La valutazione elettrofisiologica invasiva può avere importanti implicazioni cliniche nei pazienti con distrofia miotonica¹⁵⁷.

Con i progressi nel mappaggio ad alta densità, per identificare i target dell'ablazione e per diagnosticare le cardiomiopatie possono essere utilizzati il mappaggio dei voltaggi, i parametri di conduzione/ripolarizzazione e il frazionamento dell'elettrogramma. Il mappaggio endocardico può essere utile per differenziare l'ARVC dalla TV benigna ad origine dal tratto di efflusso e per orientare la biopsia nei casi di sospetta miocardite, ARVC e sarcoidosi¹⁵⁸⁻¹⁶².

5.1.4. Test genetico

Le tecniche di sequenziamento massivo parallelo e di nuova generazione hanno portato ad una maggiore disponibilità dei test genetici ad un minor costo. La maggior parte dei test diagnostici genetici utilizza ampi pannelli genetici definiti sulla base della loro associazione con determinate malattie riscontrata in precedenti studi, cioè i cosiddetti geni candidati¹⁶³, anche se molte di queste associazioni geniche sono state tuttavia messe in discussione per la loro utilità diagnostica e, pertanto, non è consigliabile includere geni controversi nei pannelli diagnostici di routine¹⁶⁴⁻¹⁶⁸. Studi di associazione sull'intero genoma hanno identificato che le variazioni genetiche comuni di polimorfismi a singolo nucleotide possono causare o modificare il fenotipo nella BrS, LQTS, CMI e CMD. Gli score di rischio poligenico, misure derivate dagli effetti cumulativi di questi polimorfismi a singolo nucleotide, potrebbero quindi in futuro avere un ruolo nella diagnosi e nella prognosi in queste condizioni¹⁶⁸⁻¹⁷³.

Il sequenziamento produce dati digitali che richiedono una successiva analisi bioinformatica, consentendo di accertare accuratamente la maggior parte delle alterazioni del DNA che influiscono sulla sequenza codificante di ciascun gene¹⁷⁴. Più frequentemente vengono riscontrate varianti a singolo nucleotide che causano semplicemente la sostituzione di un aminoacido (missenso), terminazioni premature o anomalie di splicing, mentre più raramente si verificano inserzioni/delezioni. La rilevanza clinica della maggior parte delle varianti non codificanti è tuttora da definire^{174,175}.

Per l'interpretazione delle varianti genetiche responsabili della malattia viene adottato un sistema standardizzato che prevede la suddivisione in cinque classi: "variante patogena" (classe V), "variante probabilmente patogena" (classe IV), "variante di significato incerto" (classe III), "variante probabilmente benigna" (classe II) e "variante benigna" (classe I). Viene impiegata una combinazione di evidenze: l'associazione gene-malattia, la presenza di una variante in popolazioni sane e/o affette da malattia, dati *in silico*, dati funzionali *in vitro* e *in vivo* e dati di segregazione familiare¹⁷⁶.

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Tabella 6. Test diagnostici provocativi con somministrazione di farmaci per via endovenosa.

Test diagnostico	Indicazione	Protocolli Dose/velocità di infusione/durata	Test positivo	Controindicazioni	Criteri per l'interruzione del test, counseling e gestione	Tempo di osservazione	Luogo	Ref.
Ajmalina	Storia familiare di BrS o SADS. Arresto cardiaco rianimato senza SHD	1 mg/kg in 5-10 min (dose massima 100 mg) o 1 mg/kg a 10 mg/min. Registrare le derivazioni standard e precordiali alte per 30 min	ECG di BrS di tipo 1	ECG di BrS di tipo 1, SC. Cautela in caso di evidenza di disturbi della conduzione (considerare impianto di catetere per stimolazione temporanea)	TV/FV, ECG di BrS di tipo 1, PVC, QRS largo >150%. Se TV/FV, somministrare isoproterenolo e.v., sodio bicarbonato e.v.	30 min se test negativo; 4 h se test positivo	Laboratorio di emodinamica o ambulatorio attrezzato per la rianimazione	136, 138, 139
Flecainide	Come per l'ajmalina	2 mg/kg in 10 min (dose massima 150 mg). Registrare le derivazioni standard e precordiali alte per 30 min	Come per l'ajmalina	Come per l'ajmalina	Come per l'ajmalina	4 h se test negativo; 24 h se test positivo	Come per l'ajmalina	140
Adrenalina	CPVT e arresto cardiaco rianimato con o senza SHD se test da sforzo non fattibile. Storia familiare di SADS	Dopo 10 min di riposo, iniziare con 0.025 µg/kg/min per 10 min e aumentare in modo sequenziale a intervalli di 5 min fino a 0.05, 0.1 e 0.2 µg/kg/min	≥3 battiti di TVP o TV bidirezionale	Prolungamento del QT ≥480 ms	Pressione arteriosa sistolica ≥200 mmHg, TV non sostenuta o TVP; >10 PVC/min, alternanza dell'onda T o intolleranza del paziente. In caso di sintomi persistenti dopo l'interruzione, metoprololo 2.5-5 mg e.v. in 1 min	30 min	Come per l'ajmalina	141
Acetilcolina	Sospetto vasospasmo coronarico	Infusione intracoronarica: RCA: 20 e 50 µg. LCA: 20, 50 e 100 µg in 20s, a intervalli di >3 min. Dose massima di 50 µg in RCA e di 100 µg in LCA	Spasmo coronarico evidenziato durante la procedura	Stenosi del tronco comune >50%, malattia trivale, malattia bivasale con occlusione totale, SC in classe NYHA III/IV, insufficienza renale, asma bronchiale severa	Impianto di catetere per stimolazione temporanea di back-up Rischio di shock cardiogeno	Tempi di osservazione post-procedurali normali	Laboratorio di emodinamica	142
Ergonovina	Come per l'acetilcolina	Infusione intracoronarica graduale; RCA (20-60 mg), LCA (20-60 mg) in 2-5 min	Come per l'acetilcolina	Stenosi del tronco comune >50%, malattia trivale, occlusione totale, SC in classe NYHA III/IV, insufficienza renale	Come per l'acetilcolina	Come per l'acetilcolina	Come per l'acetilcolina	143
Adenosina	Per escludere preecitazione latente	Boli di 6, 12 e 18 mg fino ad una dose massima di 24 mg a meno che si verifichi blocco AV o preecitazione	Identificazione di vie accessorie	Asma, malattia del nodo del seno, allergia all'adenosina	Effetti collaterali: broncospasmo, bradicardia, asistolia, FA, crisi epilettiche. Antagonista: teofillina	5 min	Come per l'ajmalina	144

AV, atrioventricolare; BrS, sindrome di Brugada; CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; ECG, elettrocardiogramma; FA, fibrillazione atriale; FV, fibrillazione ventricolare; LCA, arteria coronaria sinistra; NYHA, New York Heart Association; PVC, complessi ventricolari prematuri; RCA, arteria coronaria destra; SADS, sindrome della morte improvvisa aritmica; SC, scompenso cardiaco; SHD, cardiopatia strutturale; TV, tachicardia ventricolare; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa.

L'identificazione di una mutazione (di classe IV o V) permette di confermare immediatamente la diagnosi nei probandi (il primo membro della famiglia affetto) e di porre la diagnosi iniziale nei loro parenti, nonché può aiutare a guidare la terapia e/o la prognosi. È indicata una rivalutazione periodica di tutte le varianti di classe III e IV¹⁷⁶.

Il test genetico preimpianto è una forma precoce di diagnosi genetica prenatale. La diagnosi genetica di embrioni fecondati *in vitro* viene posta mediante biopsia, consentendo così il trasferimento di embrioni geneticamente normali nell'utero. Qualora sia disponibile tale tecnica, è importante fornire informazioni ai pazienti con malattie cardiache monogeniche in età fertile. Le normative per l'esecuzione del test genetico preimpianto così come le relative strategie variano nei diversi paesi.

I test genetici e clinici devono essere eseguiti solo da un team multidisciplinare che comprenda sia professionisti competenti nel fornire una consulenza genetica sulle implicazioni e sull'incertezza dei risultati, sia cardiologi esperti in grado di orientare il test genetico verso l'identificazione del corretto fenotipo^{135,177-179}. Un test genetico negativo non esclude una diagnosi e non deve essere utilizzato a tale scopo. Un quadro di riferimento per i test genetici e per altri test diagnostici clinici per le malattie elettriche primarie basati sull'evidenza, laddove disponibili, è riportato nella Tabella 7.

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il test genetico

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il test genetico è raccomandato quando in un soggetto vivo o deceduto viene diagnosticata una patologia di probabile origine genetica associata ad un rischio di VA e SCD ^{56,183} .	I	B
Quando viene identificata per la prima volta una variante potenzialmente causativa si raccomanda di valutarne la patogenicità utilizzando strumenti di riferimento accettati a livello internazionale ¹⁷⁶ .	I	C
Il test genetico nei parenti di primo grado o sintomatici e nei portatori obbligati è raccomandato quando viene identificata una variante di classe IV o di classe V in un individuo vivo o deceduto affetto da una patologia associata ad un rischio di VA e SCD.	I	C
Si raccomanda che il test genetico e il counseling sulle sue potenziali conseguenze siano effettuati da un team multidisciplinare esperto ¹⁷⁹ .	I	C
Si raccomanda di valutare le varianti di classe III (varianti di significato incerto) e le varianti di classe IV possibilmente in base alla segregazione nelle famiglie, con rivalutazione periodica della variante.	I	C
L'esecuzione del test genetico non è raccomandata nei casi indice nei quali non vi siano sufficienti evidenze di una malattia genetica.	III	C

SCD, morte cardiaca improvvisa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.2. Valutazione diagnostica alla prima presentazione con aritmia ventricolare nei pazienti senza malattia cardiaca nota

Gli episodi di VA e SCD (rianimata) rappresentano comunemente la prima manifestazione di una condizione cardiaca non nota in precedenza. Qui di seguito viene riportata la valutazione diagnostica completa per cinque scenari clinici di più frequente riscontro.

5.2.1. Scenario 1: Riscontro incidentale di tachicardia ventricolare non sostenuta

Nella Figura 2 è illustrato l'algoritmo per la valutazione dei pazienti con riscontro incidentale di TVNS.

Il riscontro di TVNS incidentale è frequente durante la valutazione cardiologica (es. per malattie non cardiache, pre-trattamento antitumorale o pre-partecipazione allo sport) e il monitoraggio di routine che viene effettuato prima dell'induzione dell'anestesia/sedazione per procedure non cardiache¹⁸⁴. I pazienti con TVNS incidentale devono essere sottoposti ad ulteriori accertamenti. Un episodio sincopale recente a probabile origine cardiaca rappresenta un sintomo ad alto rischio che potrebbe anche comportare l'ospedalizzazione del paziente^{1,185}. È importante valutare la morfologia della TVNS (polimorfa o monomorfa). Le morfologie tipiche della TVM (Figura 3) possono essere indicative di un'origine idiopatica con prognosi favorevole; viceversa, la rilevazione di PVC ad intervallo di accoppiamento breve che innescano una TVP non sostenuta o una TVNS monomorfa caratterizzata da breve lunghezza del ciclo (generalmente <300 ms, in media 245 ± 28 ms in una casistica) può identificare i pazienti a più alto rischio di SCD^{186,187}. L'ECG a 12 derivazioni in condizioni di riposo rappresenta la valutazione di prima scelta che potrebbe anche evidenziare segni suggestivi di SHD o di malattia elettrica primaria (capitolo

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione dei pazienti con aritmia ventricolare di nuovo riscontro alla presentazione

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con VA di nuovo riscontro (frequenti PVC, TVNS, TVSM) come valutazione di prima scelta si raccomanda di eseguire un ECG a 12 derivazioni in condizioni basali, con documentazione della VA quando possibile, ed un esame ecocardiografico.	I	C
Nei pazienti con VA di nuovo riscontro (frequenti PVC, TVNS, TVSM) e sospetta SHD diversa dalla CAD alla valutazione iniziale deve essere preso in considerazione di eseguire la RMC ^{194,195} .	IIa	B
Nei pazienti con riscontro incidentale di TVNS deve essere preso in considerazione di eseguire un ECG Holter almeno delle 24h.	IIa	C

CAD, malattia coronarica; ECG, elettrocardiogramma; PVC, complessi ventricolari prematuri; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SHD, cardiopatia strutturale; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 7. Test genetici e work-up consigliato da eseguire nei probandi con malattia elettrica primaria e nei loro parenti.

			LQTS	BrS	CPVT	FV idiopatica	ERS
	Test genetico		Classe I ^a	Classe I	Classe I ^a	Classe IIb	Classe IIb
Probando	Esami clinici iniziali	Esami fondamentali per la diagnosi	ECG Test da sforzo	ECG ed ECG con registrazione delle derivazioni precordiali alte Test provocativo con farmaci bloccanti i canali del sodio ^c	Test da sforzo	Vedi Sezione 5.2.3, scenario 3	ECG
			Altri test/processi	Escludere LQTS acquisita	Escludere fenocopie ^b	Escludere fenocopie ^b /SHD	Holter Ecocardiogramma
	Follow-up		1-3 anni in base al livello di rischio				
Parenti	Screening clinico		ECG Test da sforzo (se fattibile) Dalla nascita	ECG ed ECG con registrazione delle derivazioni precordiali alte: dall'età di 10 anni. Test provocativo con farmaci bloccanti i canali del sodio ^c : dall'età di >16 anni se non sussistono indicazioni cliniche ^{180,181}	ECG Test da sforzo Dalla nascita	ECG ed ECG con registrazione delle derivazioni precordiali alte Test da sforzo Ecocardiogramma ¹⁸²	ECG Ecocardiogramma
		Follow-up	Fenotipo positivo e/o variante di Classe IV/V	1-3 anni in base al livello di rischio			
		Fenotipo negativo e nessuna variante di Classe IV/V	Dimissione				

BrS, sindrome di Brugada; CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; ECG, elettrocardiogramma; ERS, sindrome della ripolarizzazione precoce; FV, fibrillazione ventricolare; LQTS, sindrome del QT lungo; SHD, cardiopatia strutturale.

^aIncluso il test genetico neonatale.

^bUna fenocopia ha le caratteristiche di una malattia genetica ma è determinata da condizioni ambientali.

^cNon in caso di documentato pattern di Brugada di tipo 1.

8.6 del manuale ESC CardioMed)¹⁸⁸. L'ecocardiografia è la modalità di imaging preferenziale in grado di fornire importanti informazioni sulla funzione cardiaca e sull'eventuale presenza di SHD (capitoli 10.3, 10.10 e 10.12 del manuale ESC CardioMed)^{120,189,190}. Il monitoraggio Holter è utile per valutare la frequenza della TVNS e dei relativi PVC (capitolo 8.9 del manuale ESC CardioMed)¹⁹¹. Inoltre, un ECG Holter ad almeno 3 derivazioni (V1 e due derivazioni inferiori) può fornire una stima iniziale della tipologia di TVNS/PVC, se unifocale o multifocale, e del sito di origine della TVNS. Quest'ultimo aspetto è particolarmente rilevante qualora la TVNS non sia stata precedentemente documentata all'ECG a 12 derivazioni¹⁹².

Il test da sforzo può essere utile per catturare all'ECG a 12 derivazioni la presenza di TVNS e per identificare le aritmie indotte dall'esercizio. L'occorrenza di ripetuti episodi aritmici durante esercizio fisico, non suggestivi di origine idiopatica, deve indurre a sospettare la presenza di SHD e

può portare a consigliare al paziente di astenersi dal praticare attività fisica fino alla conferma della diagnosi e all'inizio del trattamento appropriato. In base alla probabilità pre-test deve essere esclusa la presenza di CAD significativa sottostante.

La RMC deve essere presa in considerazione in caso di sospetta cardiomiopatia o malattia infiammatoria alla valutazione iniziale (capitolo 10.4 del manuale ESC CardioMed)¹⁹³. Inoltre, la RMC consente di identificare aree di fibrosi come substrato della TVNS¹²⁹.

5.2.2. Scenario 2: Prima presentazione di tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa

Nella Figura 4 è illustrato l'algoritmo per la valutazione dei pazienti con un primo episodio di TVSM.

La maggior parte dei pazienti con TVSM alla presentazione sono affetti da una SHD sottostante. Più frequentemente la TVSM in presenza di SHD è dovuta a fenomeni di rientro

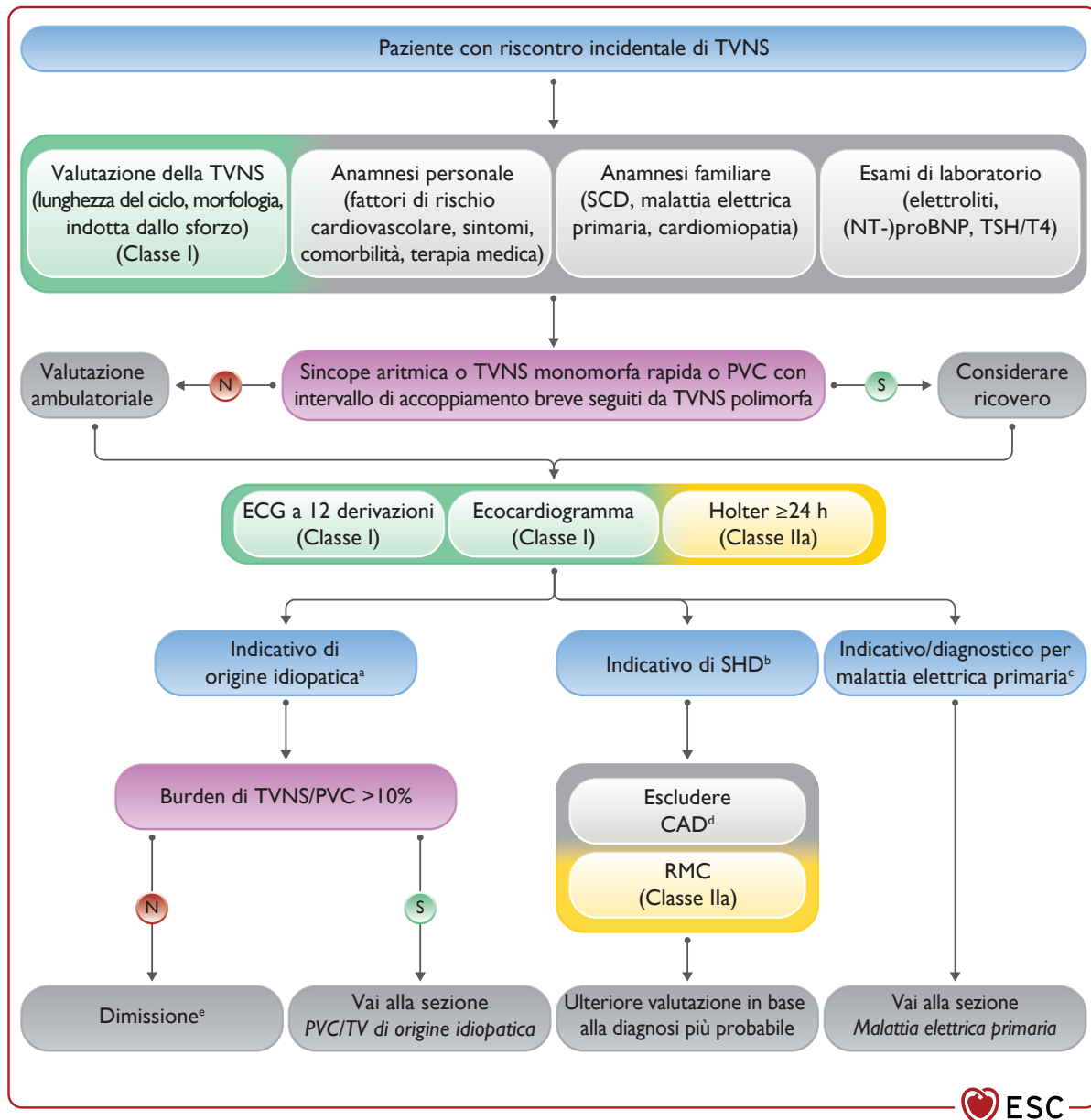


Figura 2. Algoritmo per la valutazione dei pazienti con riscontro incidentale di tachicardia ventricolare non sostenuta alla presentazione. CAD, malattia coronarica; ECG, elettrocardiogramma; N, no; (NT)-proBNP, (frammento N-terminale del) propeptide natriuretico di tipo B; PVC, complessi ventricolari prematuri; RMC, risonanza magnetica cardiaca; S, sì; SCD, morte cardiaca improvvisa; SHD, cardiopatia strutturale; TSH, ormone tireotropo; TV, tachicardia ventricolare; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta.
^aMorfologia all’ECG indicativa di TVNS ad origine dal tratto di efflusso del ventricolo destro o fascicolare, anamnesi familiare negativa, ECG a 12 derivazioni ed ecocardiogramma nella norma.
^bAd esempio, disturbi della conduzione atrioventricolare, onde Q, QRS largo, deviazione del tratto ST/T, voltaggi eccessivamente bassi o elevati. Disfunzione/dilatazione/ipertrofia/spessimento parietale ventricolare, anomalie della cinesi parietale, PVC frequenti/TVNS/aumento del burden aritmico sotto sforzo.
^cAd esempio, pattern di Brugada, intervallo QT lungo o corto, aritmia ventricolare polimorfa/bidirezionale sotto sforzo.
^dTest diagnostici per escludere la presenza di CAD da definire in base al profilo e alla sintomatologia del paziente.
^ePrendere in considerazione di rivalutare il paziente qualora presenti nuovi sintomi o variazioni delle condizioni cliniche.

correlati all’area cicatriziale, mentre solo occasionalmente è secondaria ad un meccanismo di rientro generato da alterazioni a carico della conduzione o ad origine focale. È importante diagnosticare l’eziologia sottostante e identificare i pazienti con TV idiopatica. La valutazione iniziale comprende l’anamnesi clinica e familiare completa, l’ECG a 12 derivazio-

ni e l’esame ecocardiografico. È opportuno documentare gli episodi di TV all’ECG a 12 derivazioni in quanto fornisce informazioni importanti sul sito di origine dell’aritmia. Specifiche morfologie di TV (es. ad origine dal tratto di efflusso del ventricolo destro [RVOT] o fascicolare) (Figura 3) in assenza di una storia familiare per cardiomiopia e senza evidenza di SHD

sono indicative di TV idiopatica¹⁹⁶. Morfologie ECG atipiche e manifestazioni cliniche insolite devono indurre a sospettare una SHD sottostante anche quando l'ECG basale o l'ecocardiogramma sono normali. Nel contesto di tale scenario deve essere presa in considerazione un'ulteriore valutazione con RMC¹⁹⁴. La TV da rientro branca-branca (TV-BBR), simile alla configurazione di blocco di branca all'ECG, è tipica di un'alterata conduzione, ad esempio come nella CMD, nella distrofia miotonica e post-chirurgia valvolare (Figura 5).

Se la valutazione iniziale è indicativa di sospetta CAD sottostante, l'angiografia coronarica consente di escludere la presenza di CAD significativa. Se l'ECG e l'ecocardiografia sono indicativi di cardiomiopatia, la RMC fornisce importanti

informazioni diagnostiche sulla distribuzione dell'area cicatriziale e sulle caratteristiche tissutali (Sezione 5.1.3.4). Quando la valutazione non invasiva non è dirimente, il mappaggio elettroanatomico e la PES possono essere presi in considerazione per la diagnosi differenziale tra TV idiopatica e ARVC precoce¹⁹⁷. La biopsia guidata dal mappaggio elettroanatomico può essere utile per la caratterizzazione delle alterazioni tissutali nella diagnosi di ARVC o di malattie infiammatorie con una distribuzione focale (es. sarcoidosi cardiaca)^{198,199}. Nel caso di sospetta malattia infiammatoria, la tomografia ad emissione di positroni-TC (PET-TC), la sierologia autoimmune e la biopsia del tessuto interessato sono parte integrante della valutazione diagnostica^{200,201}.

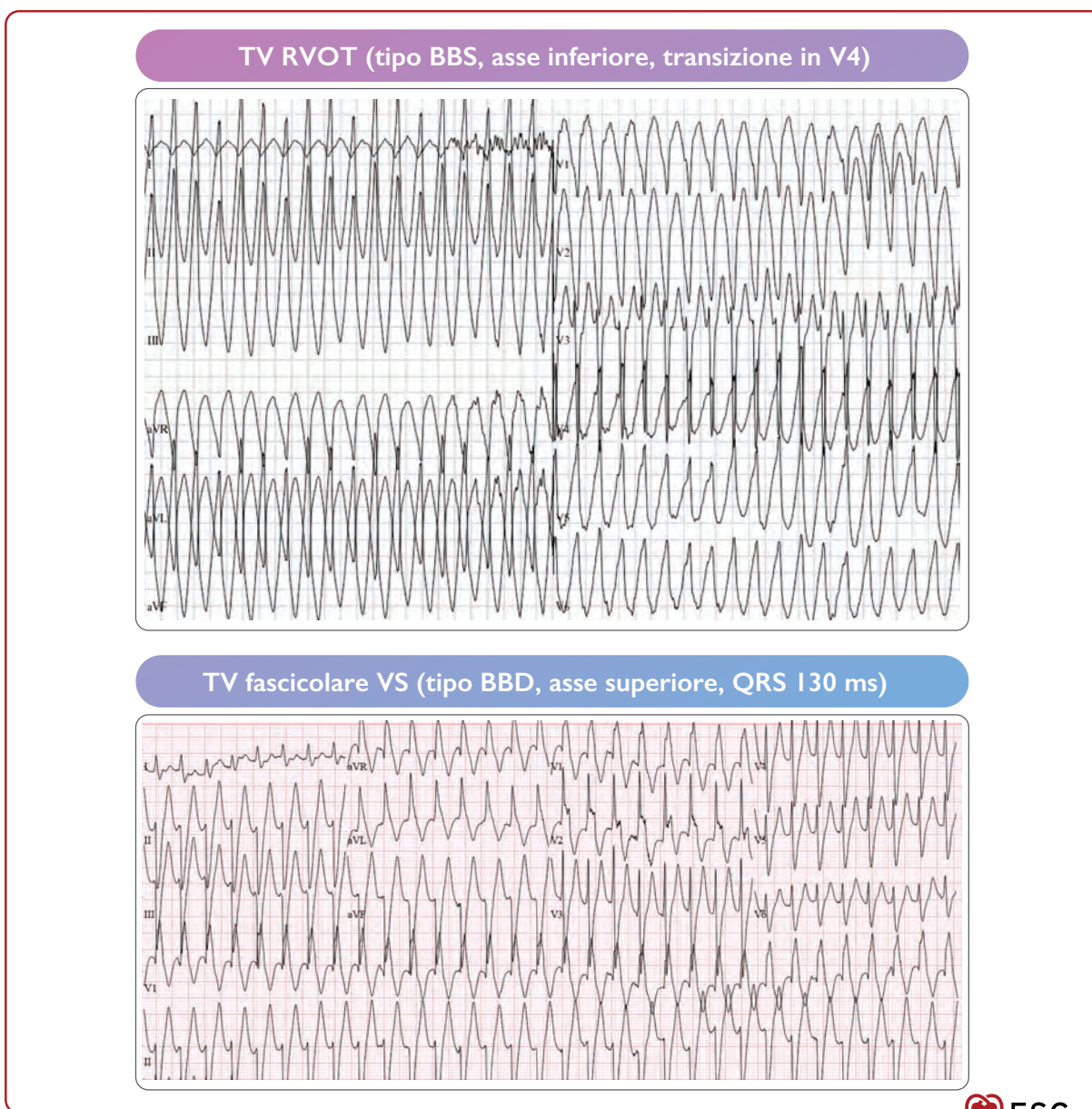


Figura 3. Morfologie tipiche di tachicardia ventricolare idiopatica. BBD, blocco di branca destra; BBS, blocco di branca sinistra; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; TV, tachicardia ventricolare; VS, ventricolare sinistra.

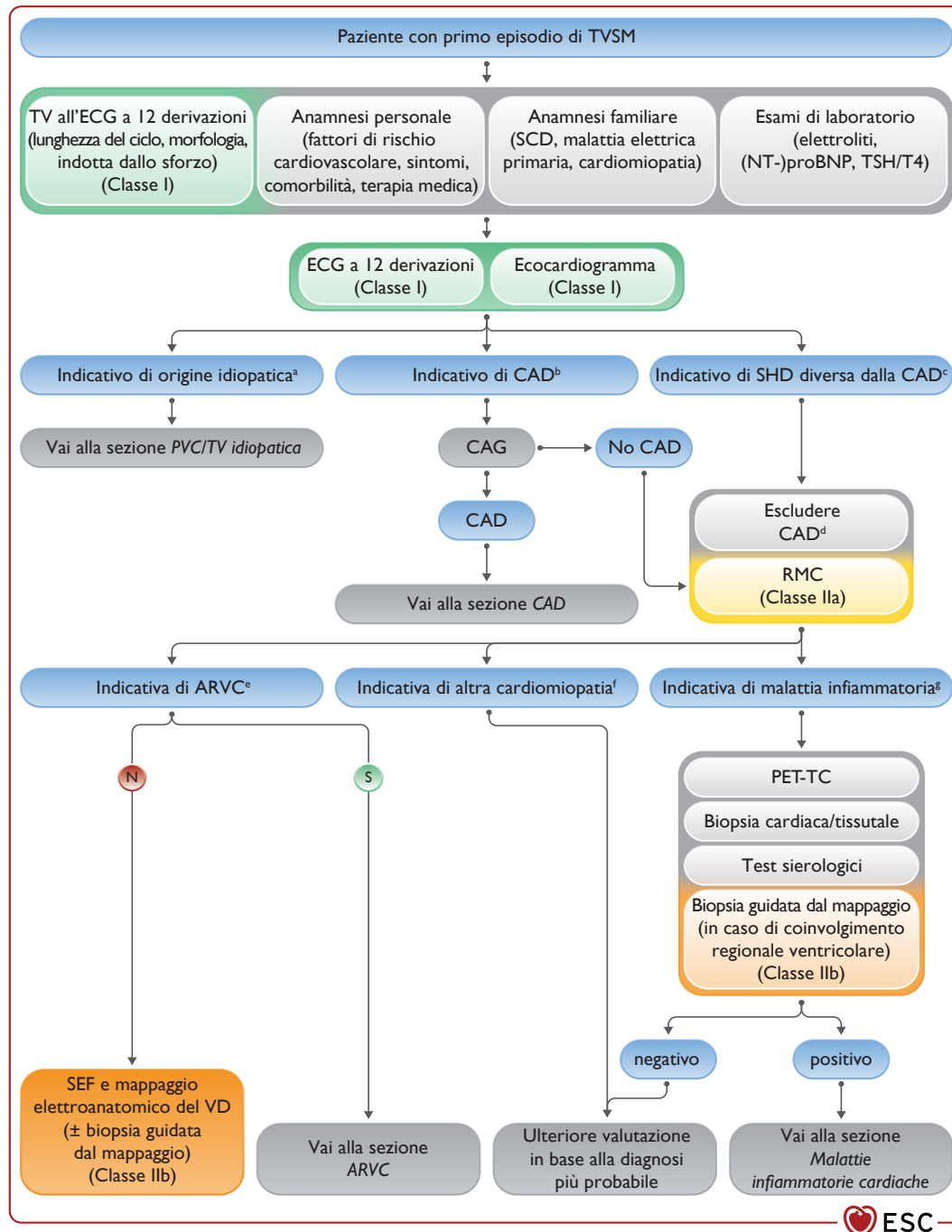


Figura 4. Algoritmo per la valutazione dei pazienti con primo episodio di tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa alla presentazione. ARVC, cardiomiopia aritmogena del ventricolo destro; CAD, malattia coronarica; CAG, angiografia coronarica; ECG, elettrocardiogramma; N, no; (NT)-proBNP, (frammento N-terminale del) propeptide natriuretico di tipo B; PET, tomografia ad emissione di positroni; PVC, complessi ventricolari prematuri; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCD, morte cardiaca improvvisa; SEF, studio elettrofisiologico; SHD, cardiopatia strutturale; TSH, ormone tireotropo; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; S, si; TC, tomografia computerizzata; VD ventricolo destro. ^aMorfologia all'ECG indicativa di TV ad origine dal tratto di efflusso del ventricolo destro o fascicolare, anamnesi familiare negativa, ECG a 12 derivazioni ed ecocardiogramma nella norma. ^bAd esempio, onde Q, frammentazione del QRS, alterazioni del tratto ST/T, anomalie della cinesi parietale nei territori coronarici. ^cAd esempio, disturbi della conduzione atrioventricolare, onde Q, QRS largo, inversione dell'onda T, voltaggi eccessivamente bassi o elevati. Disfunzione/dilatazione/ipertrofia/ispessimento parietale ventricolare/anomalie della cinesi parietale/ipocinesia diffusa. ^dTest diagnostici per escludere la presenza di CAD da definire in base al profilo e alla sintomatologia del paziente. ^eSecondo i criteri modificati della task force¹¹⁶. ^fAd esempio, disturbi della conduzione atrioventricolare, voltaggi eccessivamente bassi o elevati, QRS largo, deviazione del tratto ST/T, disfunzione e dilatazione del ventricolo sinistro, PVC multifocali, iperemia infiammatoria ed edema, fibrosi, disfunzione ventricolare sinistra e destra, versamento pericardico. ^gAd esempio, disturbi della conduzione atrioventricolare, QRS largo, deviazione del tratto ST/T, PVC multifocali, iperemia infiammatoria ed edema, fibrosi, disfunzione ventricolare sinistra e destra, versamento pericardico.

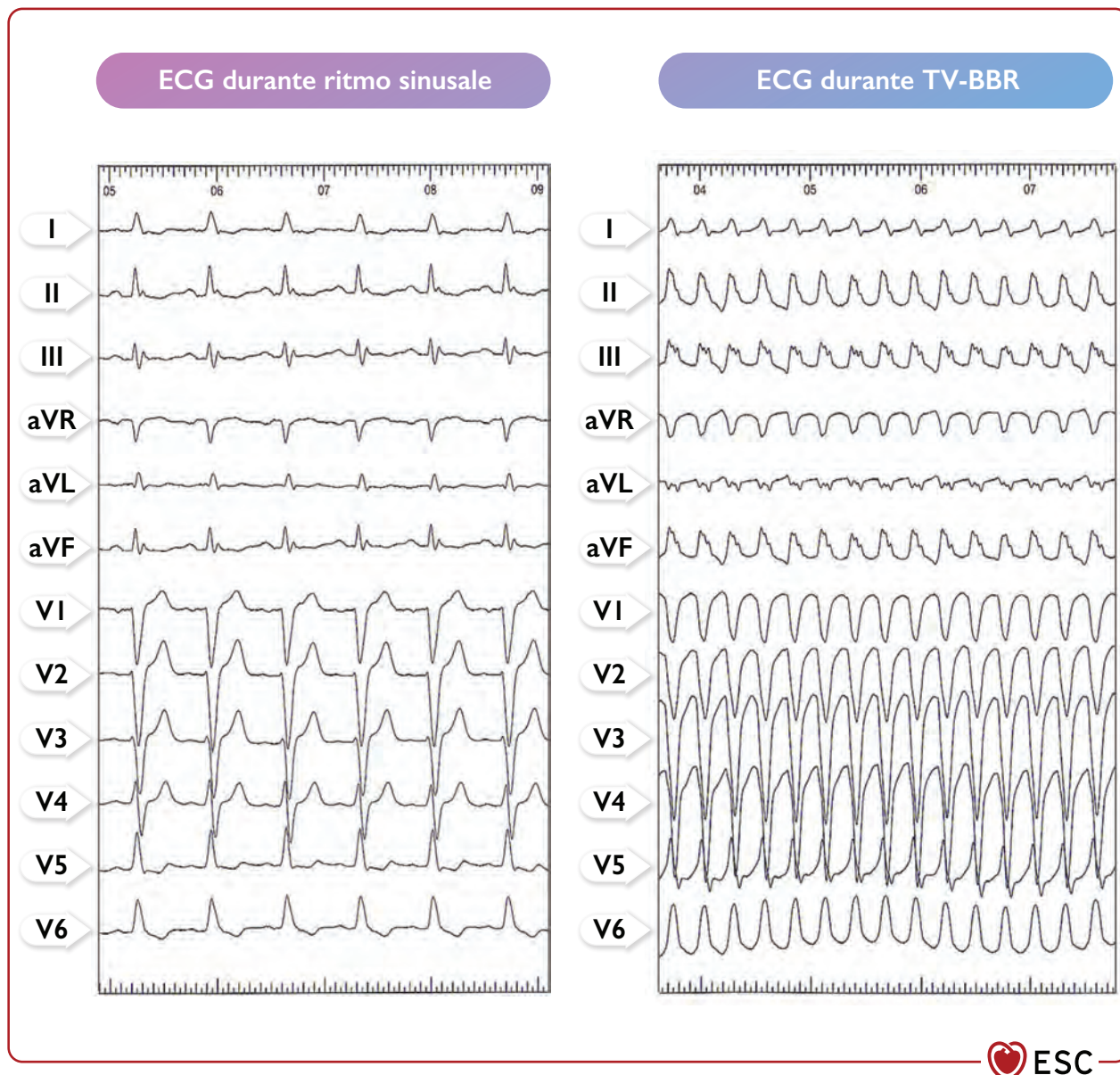


Figura 5. Tachicardia ventricolare da rientro branca-branca (TV-BBR). ECG, elettrocardiogramma.

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione dei pazienti con primo episodio di tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa alla presentazione

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con un primo episodio di TVSM, per la valutazione eziologica possono essere presi in considerazione lo studio elettrofisiologico, il mappaggio elettroanatomico e la biopsia guidata dal mappaggio elettroanatomico ^{197-199,202} .	IIb	C

TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.2.3. Scenario 3: Sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso

Nella Figura 6 è illustrato l’algoritmo per la valutazione dei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso.

Nei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) alla presentazione si raccomanda di eseguire la coronarografia d’urgenza²⁰³⁻²⁰⁶. Nonostante i differenti risultati emersi dalle analisi di dati aggregati²⁰⁷⁻²¹¹, tre studi randomizzati controllati (RCT) non hanno riscontrato alcun beneficio significativo derivante dall’esecuzione precoce della coronarografia nei soggetti colpiti da arresto cardiaco senza elevazione del tratto ST. In caso di instabilità elettrica dopo arresto cardiaco, suggestiva di ischemia in atto, questa task force

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione dei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Le indagini nei sopravvissuti ad un arresto cardiaco improvviso non imputabile in maniera chiara ad una causa extracardiaca devono essere supervisionate da un team multidisciplinare ^{177,251-256} .	I	B
Nei pazienti con instabilità elettrica dopo arresto cardiaco improvviso nei quali vi sia il sospetto di ischemia miocardica è indicata l'esecuzione della coronarografia.	I	C
Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso deve essere presa in considerazione l'esecuzione della TC cerebrale/toracica quando le caratteristiche del paziente, l'ECG e l'ecocardiografia non siano indicativi di una causa cardiaca ^{212,257} .	IIa	C
Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso si raccomanda di raccogliere i campioni ematici alla presentazione per l'eventuale esecuzione delle indagini tossicologiche e del test genetico ^{56,214} .	I	B
In tutti i sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso si raccomanda di recuperare le registrazioni dei CIED e dei monitor indossabili ^{217,218} .	I	B
Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso si raccomanda di eseguire ripetuti ECG a 12 derivazioni durante ritmo sinusale stabile (con registrazione delle derivazioni precordiali alte) e il monitoraggio cardiaco continuo ^{220,222} .	I	B
In tutti i sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico per la valutazione della funzione e della struttura cardiaca.	I	C
In tutti i sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso senza una chiara causa sottostante si raccomanda di eseguire l'imaging coronarico e la RMC con LGE per la valutazione della funzione e della struttura cardiaca ^{62,222,223,226} .	I	B
Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso senza una chiara causa sottostante si raccomanda di eseguire un test provocativo con farmaci bloccanti i canali del sodio e il test da sforzo ^{117,222,258-260} .	I	B
Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso può essere preso in considerazione il test con ergonovina, acetilcolina o di iperventilazione ai fini della diagnosi di vasospasmo coronarico ^{240,261} .	IIb	B

CIED, dispositivi cardiaci elettronici impiantabili; ECG, elettrocardiogramma; LGE, captazione tardiva di gadolinio; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

ritiene indicato eseguire la coronarografia. La TC cerebrale e toracica può verosimilmente consentire di identificare in acuto le cause extracardiache di morte improvvisa rianimata²¹², come anche i risultati dei test ematici per le relative indagini tossicologiche²¹³⁻²¹⁵. La raccolta e la conservazione di campioni di sangue idonei consente di effettuare una successiva valutazione diagnostica, come l'analisi del DNA²¹³. Anche i tracciati ECG registrati dai servizi d'emergenza, nonché l'interrogazione dei dispositivi cardiaci elettronici impiantabili (CIED) possono contribuire alla diagnosi²¹⁶⁻²¹⁹. L'ECG a 12 derivazioni eseguito in condizioni di riposo (con registrazione delle derivazioni precordiali alte)²²⁰ è fondamentale e deve essere ripetuto regolarmente durante la fase di recupero. Si raccomanda di eseguire il monitoraggio continuo del ritmo cardiaco fino al trattamento definitivo^{221,222}. L'ecocardiografia può teoricamente contribuire a formulare una diagnosi precoce identificando eventuali anomalie strutturali^{222,223}. L'imaging coronarico è importante per escludere la presenza di CAD, dissezione o anomalie coronariche^{62,224}. La tomografia a coerenza ottica coronarica e/o l'ecografia intravascolare possono rivelarsi utili per caratterizzare la stabilità della stenosi/placca e il meccanismo sottostante la stenosi²²⁵. La RMC si è dimostrata ripetutamente in grado di conferire un significativo valore diagnostico incrementale, in particolare nel caso di cardiomiopatie occulte^{131,226-228}. Le malattie elettriche primarie possono essere slatentizzate mediante manovre provocative, quali la somministrazione di farmaci bloccanti i canali del sodio^{136,229-231}, la registrazione dell'ECG in posizione supina ed eretta^{232,233}, i test con adenosina^{144,234}, noradrenalina^{141,152,235-239} ed ergonovina/acetilcolina^{222,240}, lo stress mentale^{241,242} e i test da sforzo^{116,117,119,232,243}. Lo studio elettrofisiologico e il mappaggio elettroanatomico possono rivelarsi utili nel fornire indizi specifici nel singolo paziente sul meccanismo dell'arresto cardiaco e nel definire le opzioni terapeutiche per alcuni pazienti²⁴⁴⁻²⁴⁸. Il test genetico può rilevare una causa molecolare dell'arresto cardiaco improvviso identificando mutazioni patogene in geni associati a determinati fenotipi^{213,249,250}.

5.2.4. Scenario 4: Vittime di morte improvvisa

Nella Figura 7 è illustrato l'algoritmo per la valutazione delle vittime di morte improvvisa.

Una potenziale malattia cardiaca genetica viene identificata nel 25-49% dei casi di SCD avvenuta in soggetti di giovane età (<50 anni), che può interessare anche i parenti della vittima^{25,56,59}. Per identificare la causa del decesso è fondamentale raccogliere tutti i dati disponibili sui sintomi precedenti, le comorbidità, la terapia farmacologica e l'anamnesi familiare^{25,56,215,262,263}.

Nei casi di morte improvvisa, il ruolo principale dell'esame autoptico consiste nel determinare la causa del decesso e, quando eseguito da un anatomo-patologo esperto in patologie cardiache, spesso porta a modificare la diagnosi iniziale nel 41% dei casi, il che sottolinea la necessità di una valutazione ad opera di esperti²⁶³⁻²⁶⁵. Le patologie cardiache a carattere ereditario che vengono identificate all'esame autoptico comprendono le cardiomiopatie (CMI, CMD, ARVC) e la CAD prematura^{25,27,56,266}. Nel 31-56% delle giovani vittime di morte improvvisa, lo screening tossicologico rivela un'overdose da sostanze stupefacenti o da mix di farmaci^{267,268}. Nei casi con esame autoptico e tossicologico negativo può essere applicata la definizione di SADS, la cui potenziale causa può essere una malattia elettrica primaria^{56,183,223,253}. La conservazione dei

campioni biologici per l'estrazione del DNA è importante ai fini dell'analisi genetica post-mortem, con una resa diagnostica che può essere pari a 1 su 3^{183,269,270}.

La valutazione clinica dei parenti di primo grado è importante quando l'esame autoptico non abbia identificato la causa del decesso (Sezione 5.2.5, scenario 5) o abbia indotto

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione delle vittime di morte improvvisa

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Gli accertamenti sulle morti improvvise inattese, specialmente quando si sospetti una malattia ereditaria, devono diventare una priorità di sanità pubblica ^{20,25,56} .	I	B
Nelle vittime di morte improvvisa si raccomanda di ottenere una descrizione dettagliata delle circostanze del decesso, dei sintomi che l'hanno preceduto e dell'anamnesi familiare, nonché di revisionare i precedenti rapporti medici ^{25,26} .	I	B
Un esame autoptico completo è raccomandato possibilmente in tutte le vittime di morte improvvisa inattesa e sistematicamente nei casi avvenuti in soggetti di età <50 anni ^{183,264,265,267,269,270} .	I	B
Nelle vittime di SCD si raccomanda di raccogliere campioni di sangue idonei all'estrazione del DNA e di consultare un anatomo-patologo esperto in patologie cardiache quando si sospetti una causa ereditaria o quando non sia stata identificata la causa del decesso ^{264,265} .	I	B
Nelle vittime di morte improvvisa in cui non sia stata identificata una causa certa si raccomanda di eseguire l'esame tossicologico ^{267,268} .	I	B
Nelle vittime di SCD in cui sia stata identificata la causa o si sospetti una causa ereditaria si raccomanda di eseguire un test genetico mirato ^{56,266,269} .	I	B
Nelle vittime di SADS, il test genetico post-mortem mirato ad identificare la malattia elettrica primaria è raccomandato nei soggetti di giovane età (<50 anni) e/o quando le circostanze del decesso e/o la storia familiare siano suggestivi di malattia elettrica primaria ^{56,183,223} .	I	B
Quando all'esame autoptico sia diagnosticata una possibile malattia cardiaca ereditaria si raccomanda di indirizzare i parenti di primo grado a valutazione cardiaca presso un centro specialistico ^{271,272} .	I	B
Nelle vittime di morte improvvisa non sottoposte ad esame autoptico ma nelle quali si sospetti una possibile malattia cardiaca ereditaria si raccomanda di indirizzare i parenti di primo grado a valutazione cardiaca presso un centro specialistico ^{223,253,273} .	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nelle vittime di SADS può essere preso in considerazione di eseguire un test genetico post-mortem per identificare ulteriori geni.	IIb	C
Nelle vittime di SADS il test genetico post-mortem con sequenziamento dell'esoma e del genoma non è raccomandato in assenza di un'ipotesi diagnostica.	III	B

SADS, sindrome della morte improvvisa aritmica; SCD, morte cardiaca improvvisa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

a sospettare una causa ereditaria, con una resa diagnostica dell'analisi genetica combinata con la valutazione clinica del 18-53% riportata nella letteratura^{252,266,271}. Il test genetico eseguito post-mortem mirato a ricercare la causa della morte si è dimostrato in grado di identificare una mutazione genica in circa un terzo dei casi^{56,266,269}.

5.2.5. Scenario 5: Parenti dei soggetti deceduti per sindrome della morte improvvisa aritmica

Nella Figura 8 è illustrato l'algoritmo per la valutazione dei parenti dei soggetti deceduti per SADS.

Negli studi che hanno valutato i familiari delle vittime di SADS è stata identificata una malattia cardiaca genetica sottostante quale causa verosimile del decesso in assenza di altri reperti, con una resa diagnostica complessiva compresa tra il 18% e il 53%, a seconda della popolazione esaminata e dei protocolli di indagine clinica utilizzati²⁷⁶. Le diverse eziologie comprendevano la LQTS, la BrS, la CPVT ed altri disturbi, come le cardiomiopatie²⁷⁶. Tutti i protocolli di studio erano fondamentalmente basati su un approccio iniziale simile, che consisteva nel valutare i reperti anatomo-patologici, la storia medica e le circostanze del decesso e nell'offrire poi una valutazione clinica ai parenti prevedendo almeno l'anamnesi personale e familiare, l'esame obiettivo, l'ECG, il test da sforzo e l'esame ecocardiografico^{223,252,253,277-282}. Ciò su cui differivano era invece la frequenza di utilizzo di ulteriori test come l'ECG con registrazione delle derivazioni alte, il monitoraggio Holter, il SaECG, la RMC ed i test provocativi¹³⁵. In uno studio, l'esecuzione sistematica del test provocativo con farmaci bloccanti i canali del sodio e dell'ECG con la registrazione delle derivazioni alte nei parenti di soggetti colpiti da SADS ha comportato una resa diagnostica per BrS del 28%²⁸¹, anche se non può essere esclusa la possibilità di falsi positivi¹³⁹. Inoltre, nei familiari delle vittime di SADS non è stato valutato in maniera sistematica l'impiego del test con adrenalina che tuttavia, secondo il parere di questa task force, può rivelarsi utile nei pazienti con sospetta CPVT che non sono in grado di eseguire il test da sforzo¹³⁷.

Dati recenti indicano una resa genetica di almeno il 13% nei casi di SADS^{135,178,183,276,283}. Il follow-up routinario dei familiari senza diagnosi ha una resa limitata in termini di nuove diagnosi²⁸⁴, anche se i bambini delle vittime di SADS possono presentare una variabile penetranza della malattia e potrebbero essere monitorati fino all'età adulta¹⁸¹.

In caso di reperti autoptici dubbi o quando non sia stato eseguito l'esame autoptico in una giovane vittima di SCD con storia familiare o personale suggestiva di una malattia cardiaca ereditaria, la resa della valutazione familiare è risultata analoga a quella dei casi certi di SADS^{223,253,271}.

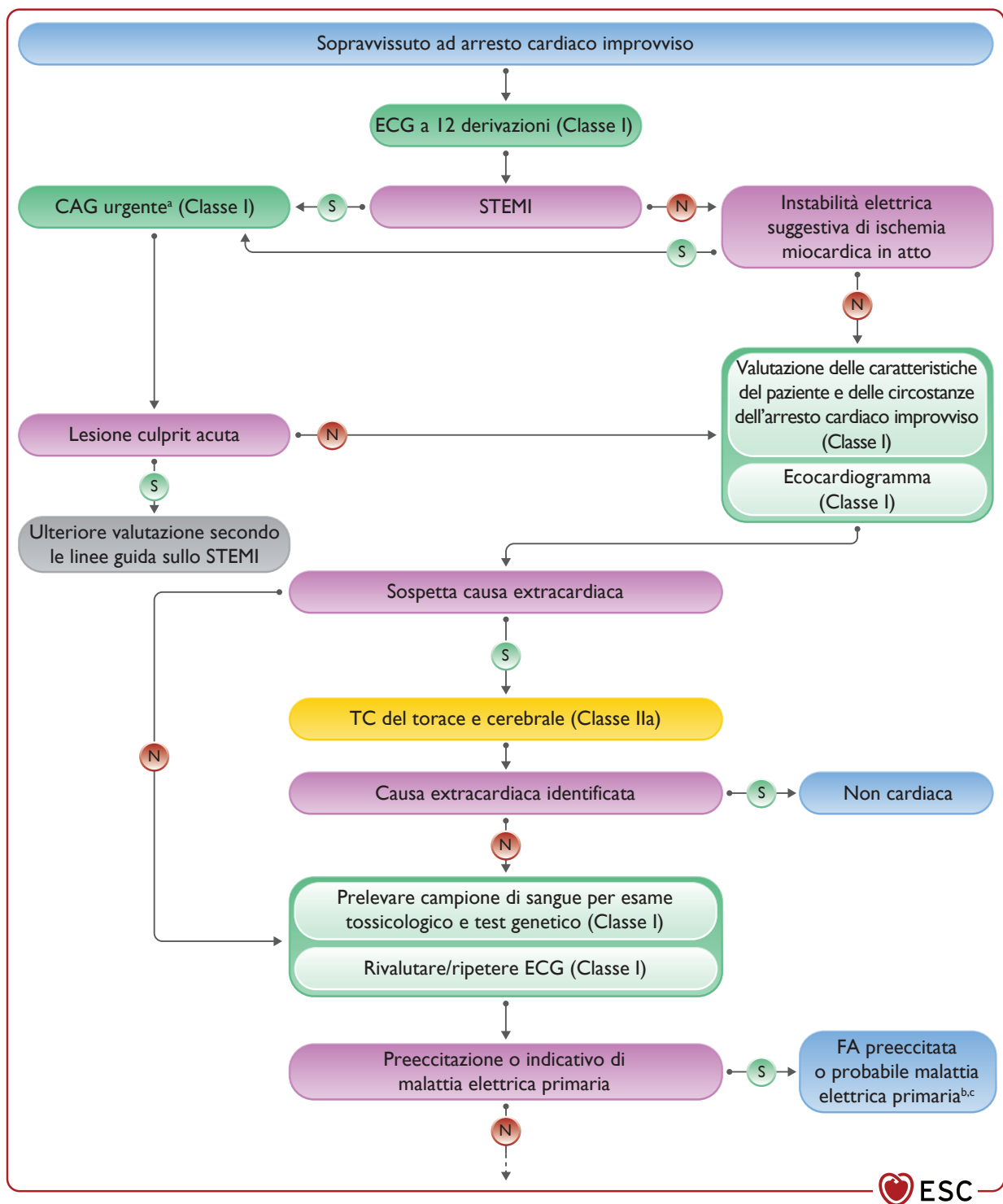


Figura 6. Parte uno. Algoritmo per la valutazione dei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso.

CAD, malattia coronarica; CAG, angiografia coronarica; ECG, elettrocardiogramma; FV, fibrillazione ventricolare; LGE, captazione tardiva di gadolinio; N, no; RMC, risonanza magnetica cardiaca; S, si; SHD, cardiopatia strutturale; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TC, tomografia computerizzata; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa.

^aLinee guida ESC 2017 per il trattamento dell'infarto miocardico acuto nei pazienti con sopraslivellamento del tratto ST alla presentazione³.

^bEscludere la presenza di SHD in base all'età e alle caratteristiche del paziente; la durata dell'intervallo QT deve essere rivalutata a distanza di alcuni giorni dall'arresto.

^cPrendere in considerazione la TC cardiaca/CAG in base alle caratteristiche del paziente e al contesto clinico.

^dLa funzione ventricolare sinistra deve essere rivalutata all'ecocardiogramma a distanza di alcuni giorni dall'arresto per escludere la presenza di "stunning" quale causa di disfunzione sistolica.

^eIn caso di elevato sospetto clinico (sintomi tipici e sopraslivellamento transitorio del tratto ST durante il monitoraggio), può essere preso in considerazione di anticipare l'esecuzione del test provocativo per vasospasmo coronarico.

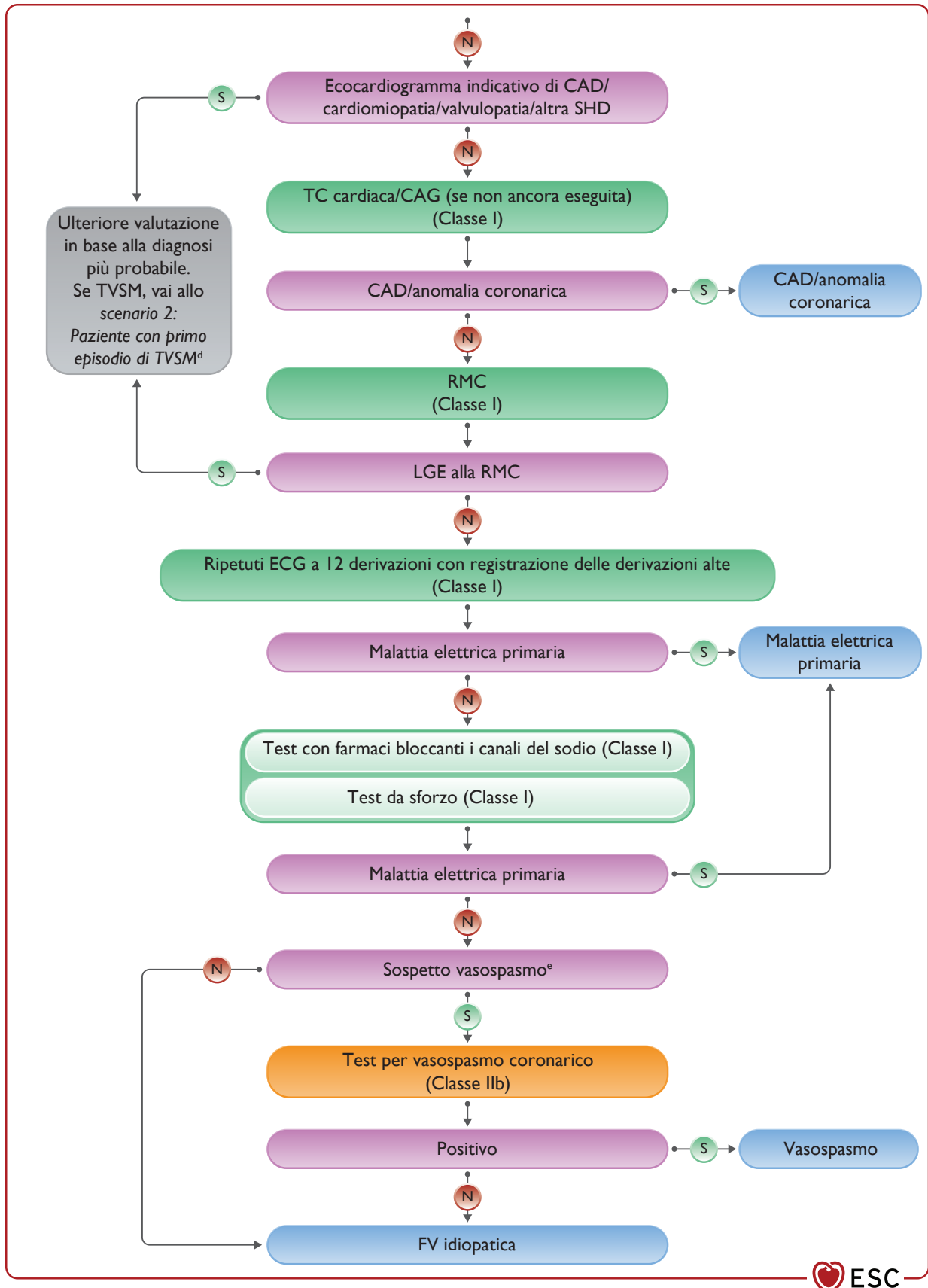


Figura 6. Parte due. Algoritmo per la valutazione dei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso.

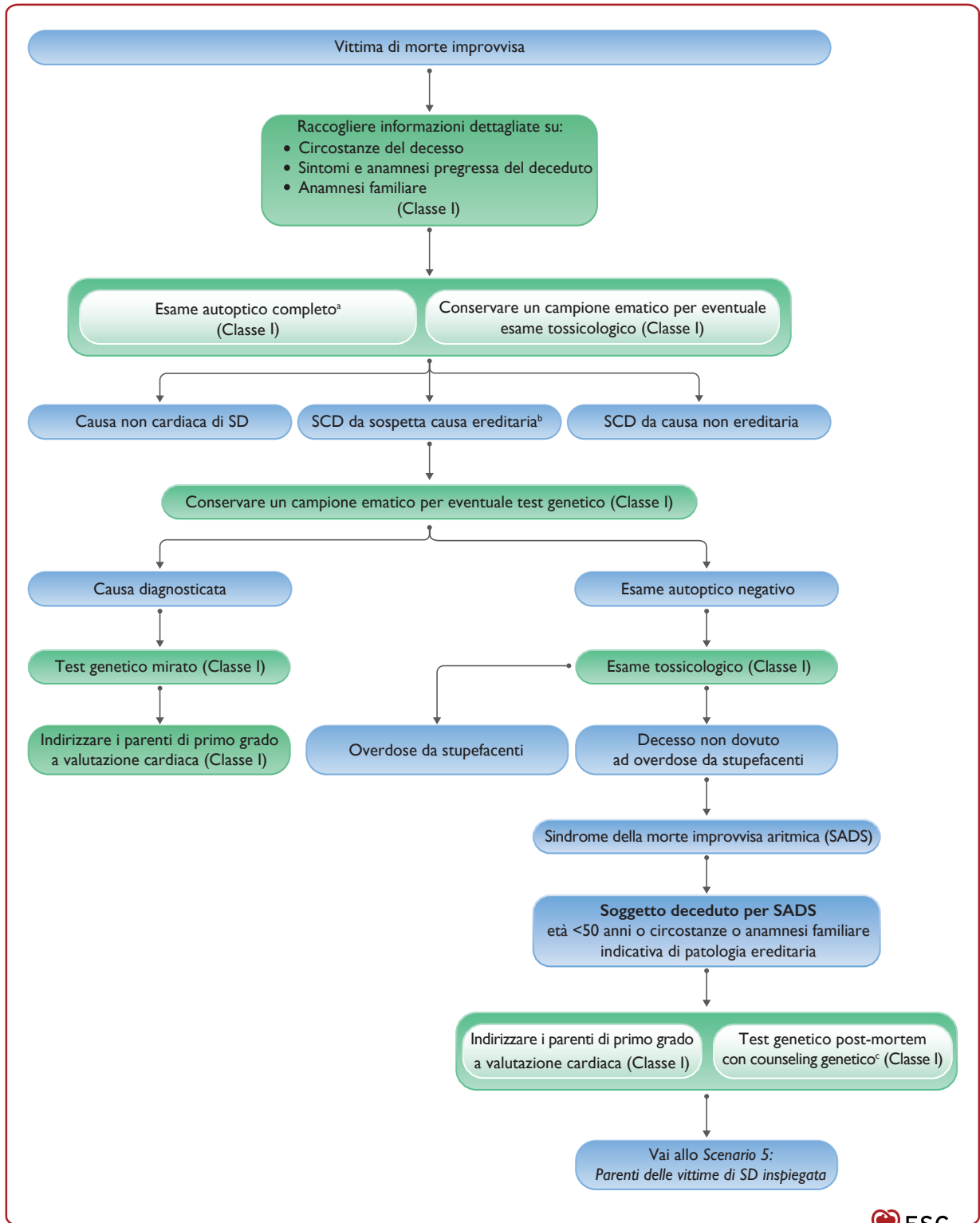


Figura 7. Algoritmo per la valutazione delle vittime di morte improvvisa.

SADS, sindrome della morte improvvisa aritmica; SCD, morte cardiaca improvvisa; SD, morte improvvisa.

^aL'esame autoptico, raccomandato possibilmente in tutti i casi di SD inattesa e comunque sempre nei soggetti di età <50 anni, deve comprendere l'esame macroscopico ed istologico completo di tutti gli organi. L'ispezione del cuore deve essere eseguita possibilmente da un anato-patologo esperto nelle patologie cardiache. Qualora si sospetti una causa ereditaria o nel caso di una morte inspiegata devono essere conservati dei campioni biologici adeguati per consentire l'estrazione del DNA.

^bTenendo conto di tutte le circostanze, fra le sospette cause ereditarie sono inclusi un esame autoptico negativo o dai risultati incerti, le cardiomiopatie ad eziologia non ischemica, la coronaropatia nei soggetti con sospetta ipercolesterolemia familiare e la dissezione dell'aorta toracica.

^cDopo aver ottenuto il consenso informato da parte dei parenti.

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione dei parenti di soggetti deceduti per sindrome della morte improvvisa aritmica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La valutazione dei familiari dei soggetti colpiti da SADS è raccomandata: <ul style="list-style-type: none"> nei parenti di primo grado nei parenti portatori di una mutazione sulla base della storia familiare nei parenti con sintomi sospetti quando il decesso per SADS è avvenuto in soggetto di età <50 anni o quando vi siano altri dati circostanziali o una storia familiare suggestiva di una malattia ereditaria^{223,252,253,277,281}. 	I	B
Nella valutazione dei familiari dei soggetti colpiti da SADS si raccomanda di includere il test genetico quando viene identificata una mutazione patogena all'analisi genetica post-mortem effettuata nel soggetto deceduto per SADS ^{183,253,277,281} .	I	B
Nella valutazione basale dei familiari dei soggetti colpiti da SADS si raccomanda di includere la raccolta della storia medica, l'esame obiettivo, l'ECG standard e con registrazione delle derivazioni precordiali alte, l'esame ecocardiografico e il test da sforzo ^{223,252,253,277,281} .	I	B
Nei familiari dei soggetti colpiti da SADS senza diagnosi alla valutazione clinica si raccomanda di sottoporre a follow-up i bambini della vittima fino a che non abbiano raggiunto l'età adulta ^{181,284} .	I	C
Il test provocativo con farmaci bloccanti i canali del sodio deve essere preso in considerazione nei parenti dei soggetti colpiti da SADS di età ≥16 anni quando la valutazione basale e/o i reperti del probando depongono per un elevato sospetto di BrS ^{277,281} .	IIa	B
Il monitoraggio ambulatoriale continuo del ritmo cardiaco e la RMC possono essere presi in considerazione nei parenti dei soggetti colpiti da SADS ^{223,253,277,281} .	IIb	C
Il test provocativo con adrenalina (quando non sia fattibile il test da sforzo) o con farmaci bloccanti i canali del sodio può essere preso in considerazione nei parenti di primo grado dei soggetti colpiti da SADS che presentano reperti normali alla valutazione basale ^{223,281} .	IIb	B
Nei familiari dei soggetti colpiti da SADS senza diagnosi alla valutazione clinica non è raccomandato di sottoporre a follow-up gli adulti asintomatici che possono invece essere dimessi consigliando loro di ripresentarsi in caso sopraggiunga uno stato sintomatologico o si verifichino variazioni nella storia familiare ^{181,284} .	III	C

BrS, sindrome di Brugada; ECG, elettrocardiogramma; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SADS, sindrome della morte improvvisa aritmica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6. TRATTAMENTO DELLE ARITMIE VENTRICOLARI. ASPETTI GENERALI

6.1. Gestione in acuto

6.1.1. Trattamento delle cause reversibili

Il 50% degli episodi di arresto cardiaco improvviso può essere imputabile ad una causa reversibile^{285,286}, ma nella maggior parte dei casi è difficile stabilire l'esatta causa sottostante e se questa sia reversibile o meno. Nei pazienti colpiti da arresto cardiaco improvviso nei quali la malattia cardiaca sottostante non sia nota o si sospetti una progressione della patologia deve assolutamente essere eseguita una valutazione completa (Sezione 5.2.3, scenario 3). Gli squilibri elettrolitici, come l'ipokaliemia, possono innescare una VA ed una rapida elevazione delle concentrazioni di potassio extracellulare che può portare ad asistolia²⁸⁷⁻²⁸⁹. Molteplici fattori, quali bradicardia, ischemia, spasmo coronarico, trombosi, febbre, stato di deprivazione acuta e dieta, possono favorire lo sviluppo di VA²⁹⁰⁻²⁹² ed è raccomandata la correzione acuta di questi fattori reversibili.

La presenza di un'aritmia indotta da farmaci deve essere sospettata nei pazienti in trattamento con agenti noti per alterare le proprietà elettriche del cuore (es. inducendo un prolungamento del QRS e/o del QT) o per causare alterazioni elettrolitiche (es. diuretici dell'ansa e tiazidici). In caso di sospetta aritmia da farmaci deve essere interrotta la somministrazione di qualsiasi agente causale e devono essere evitate le sostanze che inducono notoriamente un prolungamento del QT (es. il sotalolo)^{293,294}. L'ipomagnesiemia e/o l'ipokaliemia possono essere associate a TdP. La somministrazione endovenosa di magnesio è una terapia efficace in caso di TdP anche in assenza di ipomagnesiemia²⁹⁵. Nei casi refrattari di TdP ricorrente nel contesto di QT lungo acquisito, l'aritmia può essere soppressa aumentando la frequenza cardiaca sottostante mediante isoproterenolo (isoprenalina) o stimolazione transvenosa.

I pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco improvviso nel contesto di una presunta causa reversibile possono presentare un'elevata mortalità²⁸⁶. In un recente studio osservazionale di ampie dimensioni²⁹⁶ condotto in pazienti sopravvis-

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento delle condizioni reversibili

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In caso di sospetta VA indotta da farmaci si raccomanda la sospensione di qualsiasi agente causale ^{293,294,297} .	I	B
Nei pazienti con VA si raccomanda di ricercare le cause reversibili (es. squilibri elettrolitici, ischemia, ipossiemia, stati febbrili) ^{c292,298} .	I	C
Pur in presenza di una possibile causa di VA correggibile, deve essere presa in considerazione l'opportunità di procedere ad impianto di ICD sulla base della valutazione individuale del rischio di VA/SCD ^{286,296,299} .	IIa	C

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; SCD, morte cardiaca improvvisa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cL'elenco non è completo.

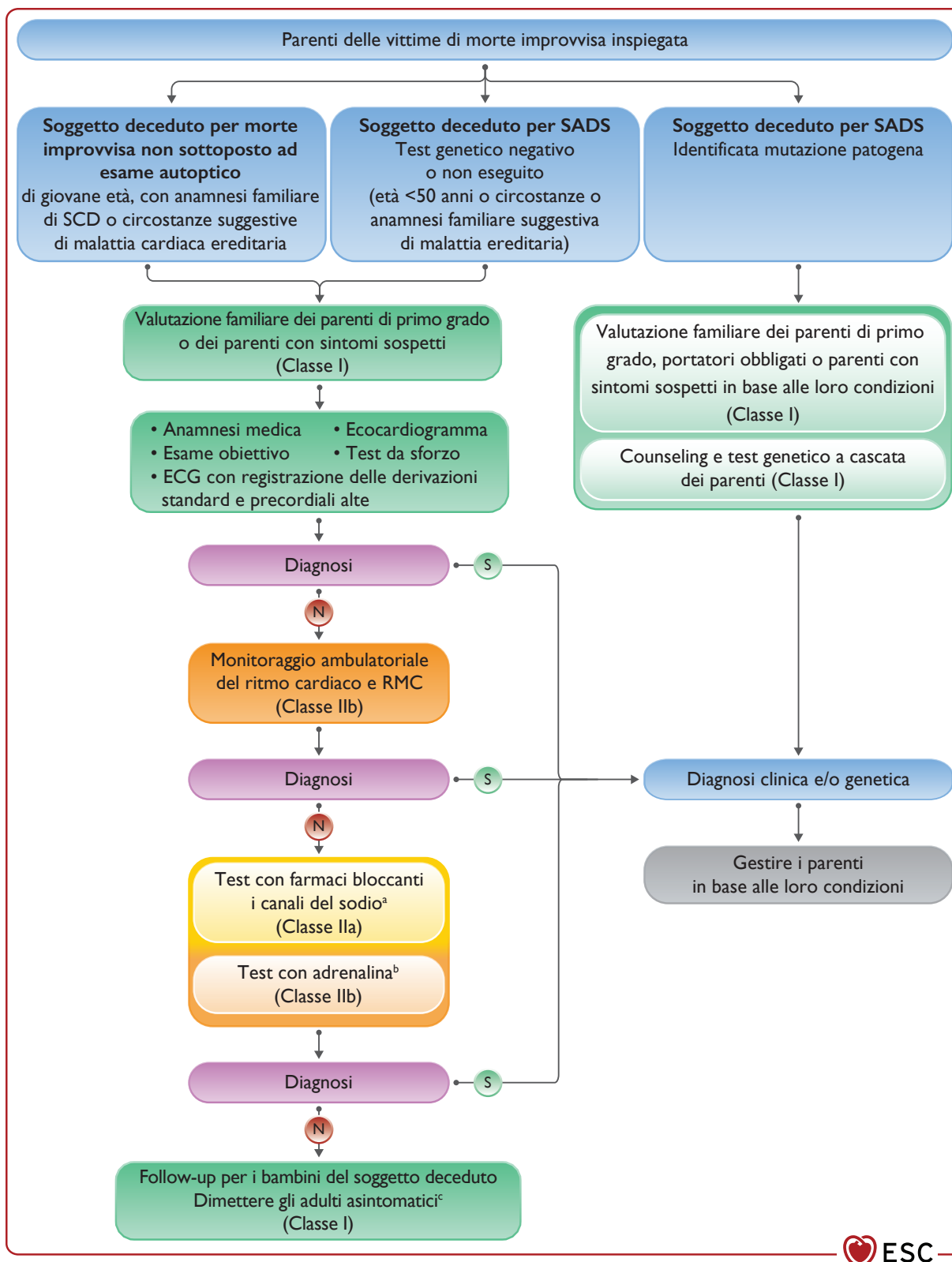


Figura 8. Algoritmo per la valutazione dei parenti dei soggetti deceduti per sindrome della morte improvvisa aritmica. ECG, elettrocardiogramma; N, no; RMC, risonanza magnetica cardiaca; S, si; SADS, sindrome della morte improvvisa aritmica; SCD, morte cardiaca improvvisa.

^aNei soggetti con più di 16 anni ± in caso di sospetta sindrome di Brugada ai test eseguiti o in base alle circostanze del decesso della vittima.

^bQuando non sia possibile eseguire il test da sforzo.

^cRivalutare in caso di variazioni nell’anamnesi familiare o di insorgenza di nuovi sintomi.

suti ad arresto cardiaco improvviso imputabile ad una causa reversibile e correggibile, il successivo impianto di ICD è risultato associato a una minore mortalità per tutte le cause, ad eccezione dei casi di arresto cardiaco rianimato verificatosi in presenza di infarto miocardico (IM) acuto. Pertanto, l'opportunità dell'impianto profilattico di ICD deve essere presa in considerazione sulla base della malattia cardiaca sottostante e della valutazione individuale del rischio di sviluppare VA potenzialmente fatali.

6.1.2. Gestione in acuto della tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa

I pazienti con TVSM alla presentazione devono essere trattati in base ai sintomi e all'eziologia (Figura 9) e se manifestano instabilità emodinamica si deve procedere a cardioversione sincronizzata immediata. Qualora la sincronizzazione non sia fattibi-

le, devono essere erogati shock non sincronizzati. Nei pazienti con episodi ripetuti di TVNS non è indicata la cardioversione (Figura 10). È importante poter documentare all'ECG a 12 derivazioni qualsiasi tachicardia a complessi QRS larghi emodinamicamente tollerata. In caso di sospetta TVNS deve essere presa in considerazione la somministrazione di adenosina³⁰⁰ o le manovre vagali con registrazione continua dell'ECG a 12 derivazioni. La somministrazione endovenosa di adenosina può teoricamente rivelarsi anche efficace nel sopprimere alcuni tipi di TV, laddove il meccanismo sottostante sia dovuto ad un'attività di innesco mediata dall'adenosina monofosfato ciclico (cAMP)³⁰¹. La fibrillazione atriale (FA) pre-eccitata può essere riconosciuta dal pattern ECG "FBI" (rapido, ampio, irregolare [*fast, broad, irregular*]) che può simulare una TV, e in questi casi deve essere evitata la somministrazione endovenosa di farmaci che rallentano la conduzione AV, quali adenosina, be-

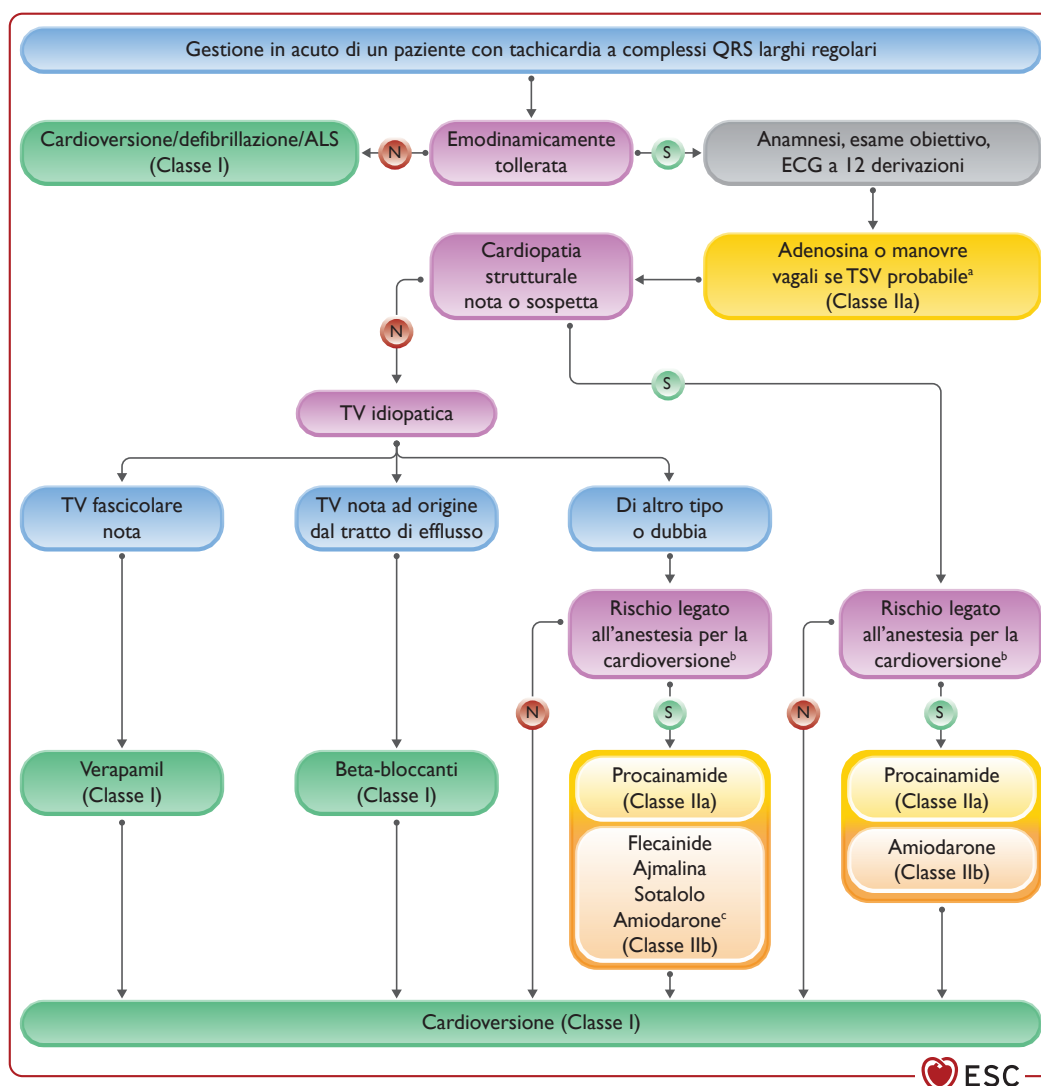


Figura 9. Algoritmo per la gestione in acuto della tachicardia a complessi QRS larghi regolari

ALS, supporto vitale avanzato; ECG, elettrocardiogramma; N, no; S, sì; TV, tachicardia ventricolare; TSV, tachicardia sopraventricolare.

^aOltre alla TSV, l'adenosina può teoricamente sopprimere anche la TV idiopatica, il che dipende per l'attività triggerata quale meccanismo sottostante dell'aritmia.

^bIl beneficio derivante dalla cardioversione deve essere soppesato rispetto al rischio correlato all'anestesia/sedazione.

^cTenuto conto della disponibilità limitata degli altri farmaci antiaritmici.

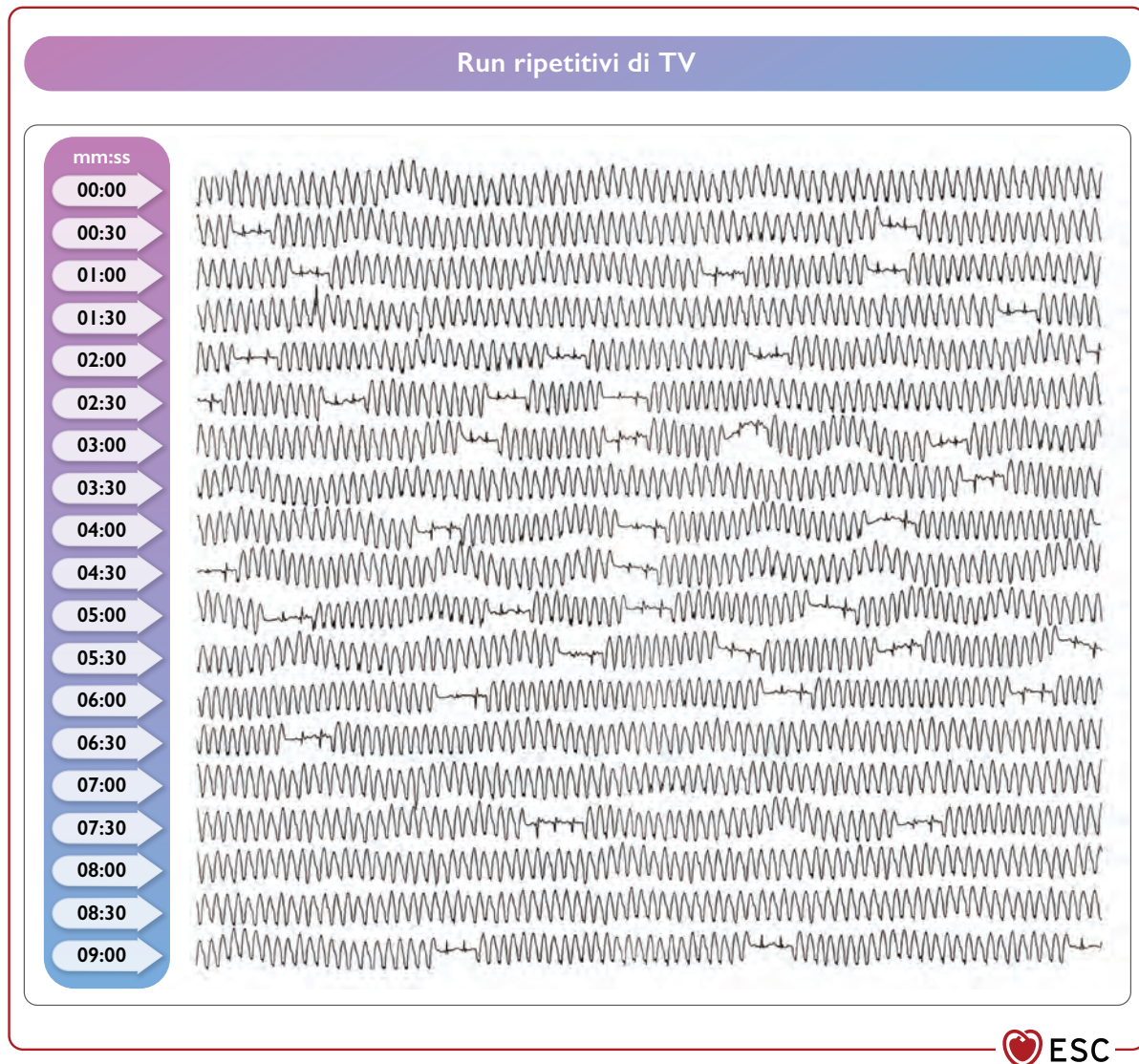


Figura 10. Run ripetitivi di tachicardia ventricolare (TV) intervallati da battiti sinusali occasionali.

ta-bloccanti e amiodarone³⁰². La soppressione tempestiva della TVSM mediante cardioversione elettrica, terapia farmacologica antiaritmica o tecniche di stimolazione è raccomandata anche quando tale aritmia sia ben tollerata, in quanto può verificarsi un rapido deterioramento emodinamico. Tutti i farmaci antiaritmici (AAD) possono indurre ipotensione, ma in caso di cardioversione elettrica deve essere tenuto in considerazione anche il rischio individuale correlato all'anestesia/sedazione. Per la cessazione di una TV emodinamicamente tollerata di eziologia sconosciuta, come AAD possono essere utilizzati la procainamide o l'amiodarone per via endovenosa. Nello studio PROCAMIO³⁰³, il trattamento con procainamide è risultato associato ad un tasso di risoluzione dell'aritmia più elevato e ad una minore incidenza di eventi avversi cardiaci maggiori rispetto all'amiodarone. La procainamide per via endovenosa non deve essere utilizzata nei pazienti con insufficienza cardiaca severa, IM acuto e malattia renale allo stadio terminale. Nei pazienti senza cardiopatia significativa può essere presa

in considerazione la somministrazione di altri AAD (ajmalina, sotalolo e flecainide)^{304,305}, ma soppesando accuratamente il rischio di eventi avversi. Occorre anche tenere conto di quali AAD siano disponibili, in quanto ad esempio la procainamide non è disponibile in molti paesi europei. Nei pazienti portatori di ICD, la stimolazione manuale in overdrive può terminare quelle TV con una lunghezza del ciclo inferiore al tasso di rilevamento programmato dell'ICD. Per la cardioversione acuta di una TV idiopatica nota (Figura 4) si raccomanda il trattamento con beta-bloccanti (per le TV ad origine dall'RVOT)³⁰⁶ o con verapamil (per le TV fascicolari)³⁰⁷. Il verapamil può essere efficace nel terminare anche altri tipi di TV idiopatica³⁰⁷, ma può comportare effetti avversi rilevanti come ipotensione severa e non è raccomandato quando l'eziologia della TV sia incerta^{308,309}. È assolutamente necessario effettuare una valutazione completa nei pazienti con TVSM quando la malattia cardiaca sottostante non è nota o si sospetti una progressione della patologia (Sezione 5.2.2, scenario 2).

6.1.3. Gestione dello storm aritmico e della tachicardia ventricolare incessante

Lo storm aritmico, che si verifica frequentemente nei pazienti con ICD, è caratterizzato da tre o più episodi di VA sostenuta nell'arco di 24 h ad intervalli di almeno 5 min l'uno dall'altro, con necessità di stimolazione anti-tachicardica (ATP) o cardioversione/defibrillazione³¹⁰⁻³¹². I pazienti che vanno incontro ad uno storm aritmico sviluppano tendenzialmente disturbi psicologici e riacutizzazioni di scompenso cardiaco e hanno

un rischio più elevato di mortalità^{313,314}. La gravità dello storm aritmico è variabile, potendosi verificare sia episodi ricorrenti di TV asintomatica terminati dall'ATP sia instabilità elettrica potenzialmente fatale con ripetuti episodi di VA che ricorrono anche dopo shock multipli. Gli shock dell'ICD possono anche essere erogati in modo inappropriato (Figura 11).

In caso di shock inappropriati dell'ICD (es. a causa di TVS o malfunzionamento dell'elettrocattetero) o di terapia con ICD non necessaria (es. per TVNS o per TV ripetitive che terminano

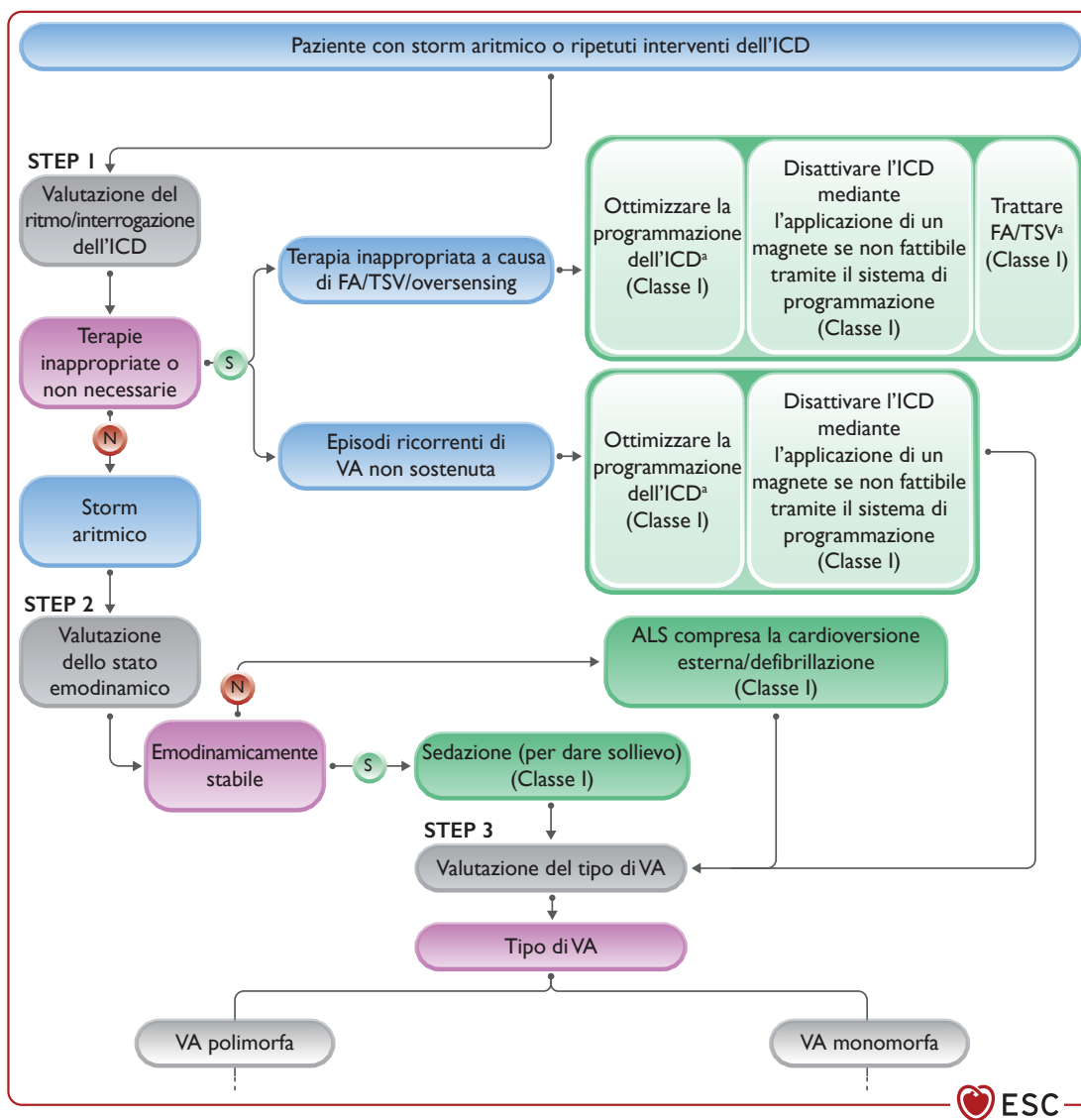


Figura 11. Parte uno. Gestione dei pazienti con storm aritmico e ripetuti interventi del defibrillatore cardiaco impiantabile. AAD, farmaci antiaritmici; ALS, supporto vitale avanzato; CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; ERS, sindrome della ripolarizzazione precoce; FA, fibrillazione atriale; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; N, no; PVC, complessi ventricolari prematuri; S, sì; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TSV, tachicardia sopraventricolare; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aPer gli aspetti specifici, vedi la sezione sulla terapia con dispositivi.

^bNon esistono dati sugli effetti della chinidina sulle VA polimorfe innescate dai PVC nei pazienti con cardiomiopatia.

^cPer alto burden di VA si intende uno scenario clinico caratterizzato da episodi molto frequenti di VA che richiedono l'intervento dell'ICD con ripristino di un ritmo stabile solo per brevi periodi. Per basso burden di VA si intende uno scenario clinico caratterizzato da interventi ripetuti dell'ICD/pacing anti-tachicardico seguiti dal ripristino di un ritmo stabile.

^dQuando la bradicardia o le pause post-extrasistoliche inducono l'insorgenza di TVP/FV.

^eL'overdrive pacing (stimolazione a frequenza leggermente più elevata rispetto al ritmo basale) è utile per la soppressione temporanea di TV ricorrente lenta/incessante.

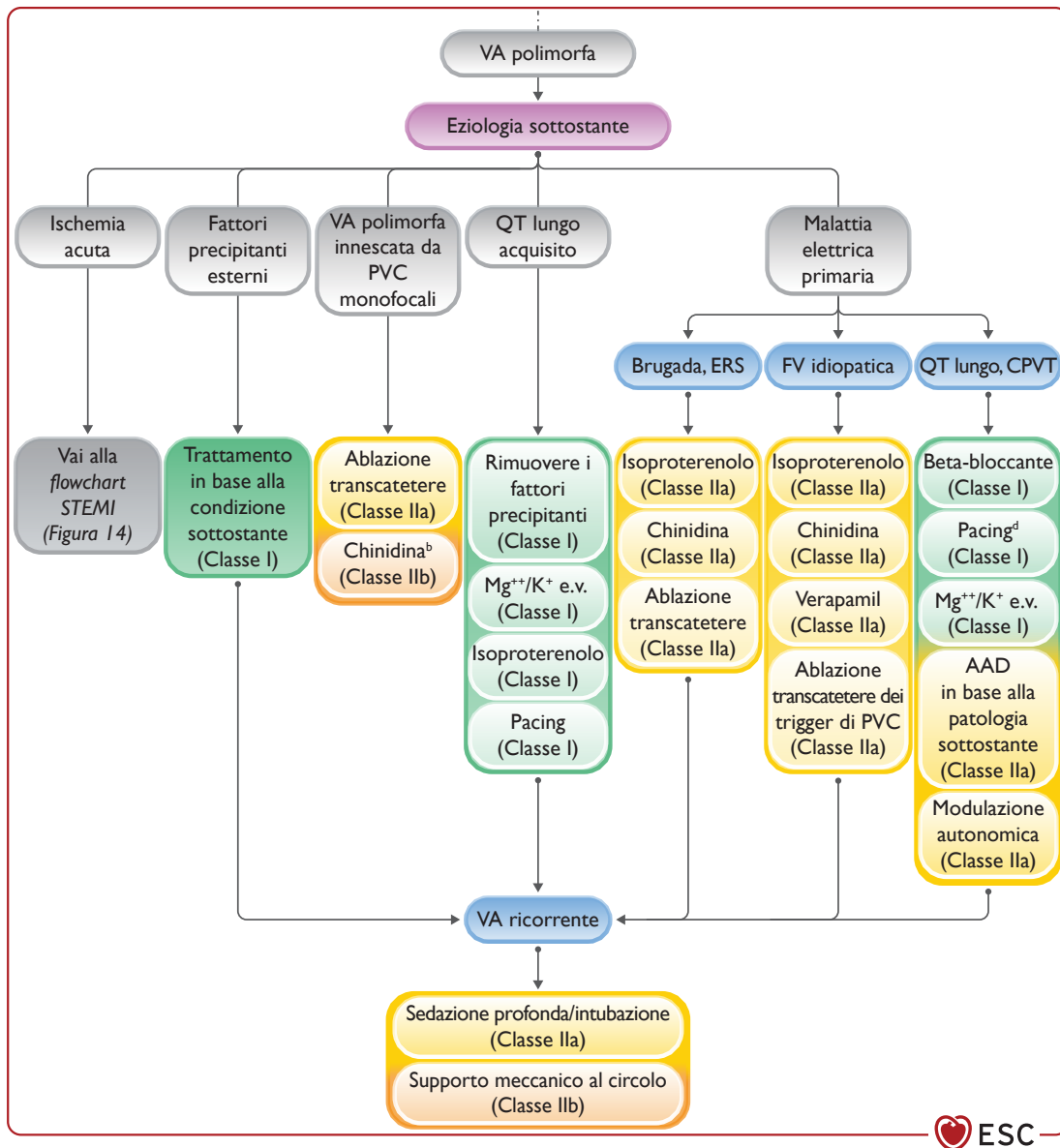


Figura 11. Parte due. Gestione dei pazienti con storm aritmico e ripetuti interventi del defibrillatore cardiaco impiantabile.

e insorgono spontaneamente), si raccomanda di disattivare l'ICD. Quando non sia disponibile uno specialista elettrofisiologo o un programmatore dedicato, la disattivazione dell'ICD può essere effettuata posizionando un magnete sul dispositivo.

In caso di instabilità emodinamica alla valutazione iniziale si raccomanda di istituire un supporto vitale avanzato³¹⁵, così come devono essere corrette tutte quelle condizioni reversibili che contribuiscono all'innescò e al perpetuarsi dell'aritmia (Sezione 6.1.1). La modalità di trattamento dipende anche dal tipo di VA e dall'eziologia sottostante^{312,316}. Generalmente è necessario un approccio multiforme che comprende l'eventuale riprogrammazione dell'ICD, la terapia con AAD, la sedazione, l'ablazione transcatetere, la modulazione autonoma e il supporto meccanico al circolo.

Deve essere gestita anche l'iperattività adrenergica. Nei pazienti che ricevono ripetuti interventi dell'ICD è indicata la

sedazione allo scopo di alleviare il distress psicologico e ridurre il tono simpatico pro-aritmogeno. Il trattamento iniziale più frequentemente utilizzato è rappresentato dai beta-bloccanti, preferibilmente beta-bloccanti non selettivi come il propranololo che si è dimostrato più efficace del metoprololo in uno studio³¹⁷, in combinazione con amiodarone³¹⁸. Nei pazienti con TV ricorrente emodinamicamente non tollerata e refrattaria alla terapia con amiodarone, in due piccoli studi il landiololo (bloccante β 1-selettivo a breve durata d'azione) è risultato efficace nel terminare l'aritmia^{319,320}. L'utilizzo di altri AAD, come la procainamide³²¹, la lidocaina³²² o la chinidina^{296,297}, dipende dalla situazione specifica, dal tipo di VA e dall'eziologia sottostante. In caso di storm aritmico persistente, con ripetuti shock nell'arco di alcune ore nonostante le terapie antiaritmiche disponibili, deve essere presa in considerazione la sedazione/intubazione profonda, nonché la ventilazione mecca-

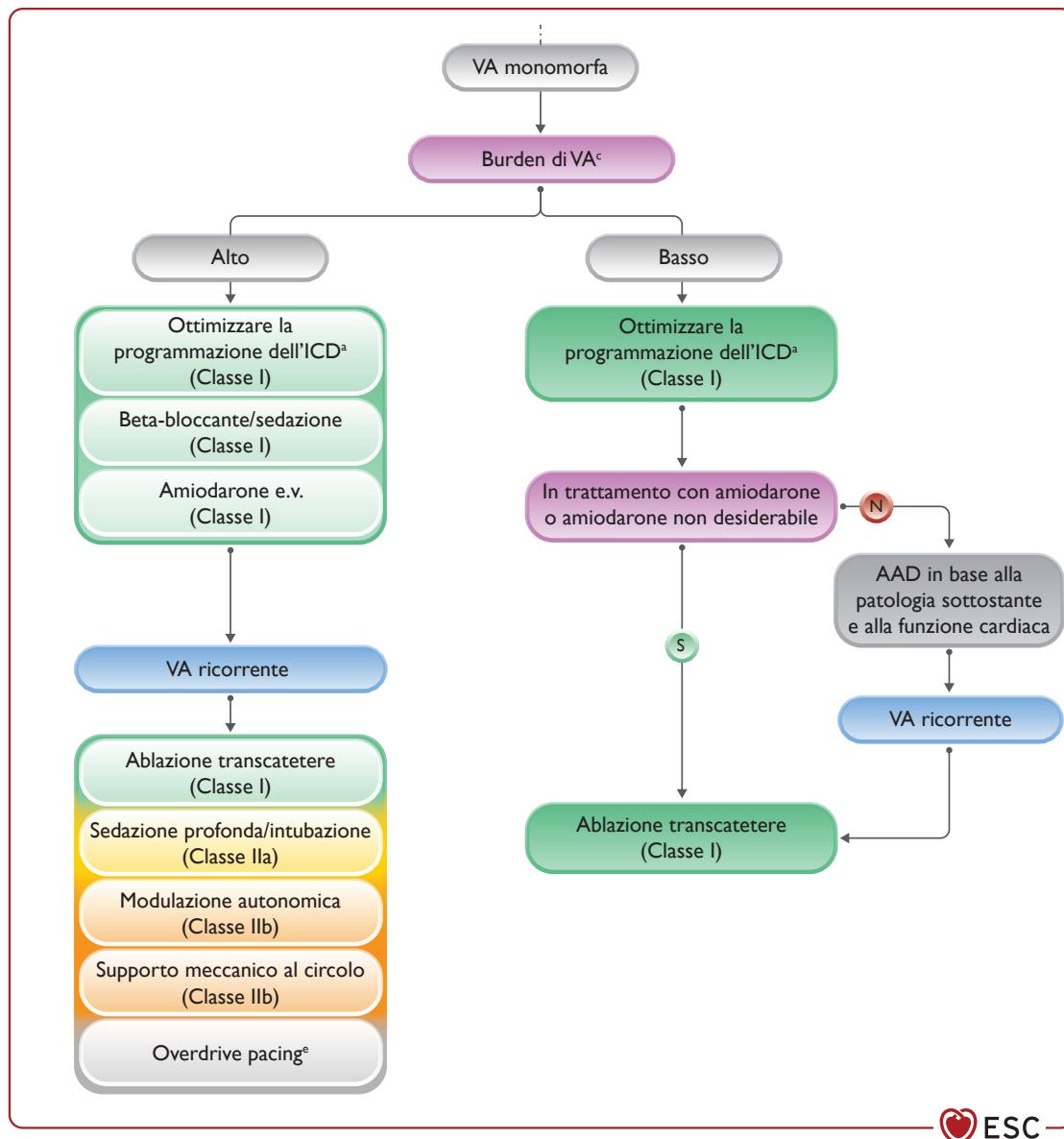


Figura 11. Parte tre. Gestione dei pazienti con storm aritmico e ripetuti interventi del defibrillatore cardiaco impiantabile.

ca³²⁵. In caso di intolleranza alla terapia beta-bloccante o se questa sia inefficace nel determinare una riduzione del tono simpatico, alcuni pazienti selezionati possono trarre beneficio dalla modulazione autonoma, vale a dire dal blocco percutaneo del ganglio stellato³²⁶, dall'anestesia epidurale toracica³²⁷ o dalla denervazione simpatica cardiaca sinistra (LCSD)³²⁸.

L'aritmia più frequentemente sottostante lo storm aritmico è la TVSM associata a SHD che può essere trattata con ablazione transcateretere^{313,329}. In alcuni studi retrospettivi, l'intervento ablativo eseguito con successo è risultato associato ad una significativa riduzione delle recidive di TV e storm aritmico e ad un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine^{330,331}. Nei pazienti con TVM lenta incessante è da preferire l'ablazione transcateretere rispetto alla terapia con AAD, in quanto quest'ultima può solo indurre un ulteriore rallentamento della TV. L'ablazione transcateretere deve

essere presa in considerazione anche nei pazienti con episodi sintomatici ricorrenti di TVP o FV innescati da PVC di analogo morfologia^{221,332-334}. L'istituzione di un supporto meccanico al circolo può essere presa in considerazione per conseguire la stabilizzazione emodinamica in caso di insuccesso della terapia convenzionale o per fornire un supporto circolatorio durante l'ablazione³³⁵. In una recente metanalisi³³⁶ su 2465 pazienti è stata osservata una mortalità sostanzialmente inferiore con il trattamento profilattico di supporto meccanico al circolo nei pazienti con storm aritmico o classificati ad alto rischio sulla base del PAINESD score³³⁷, mentre l'utilizzo del supporto meccanico al circolo durante l'intervento di ablazione è risultato associato ad un'elevata mortalità³³⁸. La gestione dei pazienti con storm aritmico dovuto a ricorrenti episodi di TVP/FV deve tenere conto anche dell'eziologia sottostante (Figura 11).

Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione in acuto della tachicardia ventricolare sostenuta e dello storm aritmico

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Gestione in acuto della TV		
La cardioversione elettrica è raccomandata come trattamento preferenziale nei pazienti con TVSM emodinamicamente non tollerata ^{303,339} .	I	B
La cardioversione elettrica è raccomandata come trattamento preferenziale nei pazienti con TVSM emodinamicamente tollerata, a condizione che il rischio correlato all'anestesia/sedazione sia basso.	I	C
Nei pazienti con TV idiopatica emodinamicamente tollerata è raccomandato il trattamento con betabloccanti e.v. (se TV ad origine dall'RVOT) o verapamil e.v. (se TV fascicolare) ^{306,307} .	I	C
Nei pazienti con tachicardia a complessi QRS larghi ed emodinamicamente stabili nei quali si sospetti una TVS deve essere presa in considerazione la somministrazione di adenosina e l'esecuzione delle manovre vagali ³⁰⁰ .	IIa	C
Nei pazienti con TVSM emodinamicamente tollerata che presentano SHD nota o sospetta deve essere presa in considerazione la somministrazione e.v. di procainamide ³⁰³ .	IIa	B
Nei pazienti con TVSM emodinamicamente tollerata in assenza di una diagnosi certa può essere presa in considerazione la somministrazione e.v. di amiodarone ³⁰³ .	IIb	B
Nei pazienti con TVSM emodinamicamente tollerata che non presentano SHD significativa può essere presa in considerazione la somministrazione di flecainide, ajmalina o sotalolo ^{304,305} .	IIb	C
La somministrazione e.v. di verapamil non è raccomandata per il trattamento della tachicardia a complessi QRS larghi dal meccanismo non noto ^{308,309} .	III	B
Gestione dello storm aritmico		
Nei pazienti con storm aritmico è raccomandata la sedazione lieve-moderata allo scopo di alleviare il distress psicologico e ridurre il tono simpatico.	I	C
In assenza di controindicazioni, nei pazienti con SHD e storm aritmico è raccomandata la terapia antiaritmica con beta-bloccanti (preferibilmente non selettivi) in combinazione con amiodarone e.v. ^{317,318} .	I	B
Nei pazienti con TdP è raccomandata la somministrazione e.v. di magnesio con supplementazione di potassio ²⁹⁵ .	I	C
Nei pazienti con sindrome del QT lungo ed episodi ricorrenti di TdP nonostante la correzione delle condizioni precipitanti e la somministrazione di magnesio è raccomandato l'isoproterenolo o la stimolazione transvenosa allo scopo di aumentare la frequenza cardiaca.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con TV incessante o storm aritmico dovuto a TVSM refrattaria alla terapia con AAD è raccomandata l'ablazione transcateretere ^{330,331} .	I	B
Nei pazienti con storm aritmico intrattabile refrattario alla terapia farmacologica deve essere presa in considerazione la sedazione profonda/intubazione ³²⁵ .	IIa	C
Nei pazienti con ripetuti episodi di TVP/FV innescati da PVC di analoga morfologia nonostante terapia medica o rivascularizzazione coronarica deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere ^{221,332,333} .	IIa	C
Nei pazienti con CAD e storm aritmico dovuto a TVP ricorrente può essere presa in considerazione la somministrazione di chinidina in caso di inefficacia delle altre terapie con AAD ^{323,324} .	IIb	C
Nei pazienti con storm aritmico refrattario alla terapia farmacologica nei quali l'ablazione transcateretere sia inefficace o non fattibile può essere presa in considerazione la modulazione autonoma ^{326,328,340} .	IIb	C
Nei pazienti con storm aritmico refrattario alla terapia farmacologica e con shock cardiogeno può essere preso in considerazione di istituire un supporto meccanico al circolo ³³⁵ .	IIb	C

AAD, farmaci antiaritmici; CAD, malattia coronarica; e.v., per via endovenosa; FV, fibrillazione ventricolare; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; SHD, cardiopatia strutturale; TdP, torsione di punta; TV, tachicardia ventricolare; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa; TVS, tachicardia ventricolare sopraventricolare; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2. Gestione a lungo termine

6.2.1. Terapia farmacologica

Nei pazienti con VA è assolutamente necessario instaurare la terapia medica ottimale (OMT) per il trattamento della patologia cardiaca sottostante, alle dosi massime tollerate nel caso dello scompenso cardiaco³⁴¹.

Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia farmacologica dello scompenso cardiaco

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti con scompenso cardiaco con FE ridotta è raccomandata la terapia medica ottimale con ACE-I/ARB/ARNI, MRA, beta-bloccanti e inibitori di SGLT2 ³⁴³⁻³⁴⁷ .	I	A

ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ARNI, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; FE, frazione di eiezione; MRA, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 8. Farmaci antiaritmici (trattamento acuto e cronico).

Farmaco antiaritmico	Effetti rilevabili all'ECG	Indicazioni (indicazioni specifiche)	Dosaggio giornaliero per via orale (dose e.v.)	Effetti collaterali	Controindicazioni, precauzioni, altre considerazioni
Amiodarone	Rallenta la conduzione seno-atriale, prolunga l'intervallo QT ^a	PVC, TV, FV	200-400 mg Dose di carico: 600-1200 mg/24 h per 8-10 giorni. (Dose di carico: 5 mg/kg in 20 min-2 h da ripetere 2-4 volte nelle 24 h, seguiti da 600-1200 mg/24 h per 8-10 giorni)	<i>Cardiaci:</i> Bradycardia, TdP (occasionale) <i>Extracardiaci:</i> Fotosensibilità, depositi corneali, ipo- e ipertiroidismo, tossicità polmonare, epatotossicità, polineuropatia, decolorazione cutanea	<i>Precauzioni:</i> Disfunzione del nodo del seno, gravi disturbi della conduzione AV, ipertiroidismo <i>Altre considerazioni:</i> Può essere utilizzato nei pazienti con scompenso cardiaco. Aumenta il rischio di miopatia quando utilizzato in associazione a statine
Adenosina	Blocco AV transitorio	Tachicardia regolare a complessi larghi di origine non nota (TV ad origine dal tratto di efflusso)	Utilizzo non per via orale (bolo di 6-18 mg)	Dolore toracico, rossore, broncocostrizione	<i>Controindicazioni:</i> Asma severa, FA pre-eccitata <i>Altre considerazioni:</i> Antagonista: teofillina
Ajmalina	Prolunga la durata del QRS e l'intervallo del QT ^a	TV (slatentizzazione del pattern ECG di BrS)	Utilizzo non per via orale (1 mg/kg in 5-10 min [dose massima 100 mg] o 1 mg/kg a 10 mg/min)	<i>Cardiaci:</i> FV (raro in caso di sospetta BrS), TdP occasionale, effetti inotropi negativi <i>Extracardiaci:</i> ittero colestatico, cefalea, nausea, trombocitopenia	<i>Controindicazioni:</i> Pattern ECG di BrS di tipo 1, QT prolungato
Beta-bloccanti	Riducono la conduzione seno-atriale, prolungano l'intervallo PR, accorciano l'intervallo QT	PVC, TV (LQTS, CPVT)	Variabile (variabile)	<i>Cardiaci:</i> Bradycardia, blocco AV, ipotensione, effetti inotropi negativi <i>Extracardiaci:</i> Affaticamento, broncospasmo, disturbi della sfera sessuale, estremità fredde	<i>Controindicazioni:</i> Disfunzione severa del nodo del seno, gravi disturbi della conduzione AV, scompenso cardiaco riacutizzato, vasospasmo coronarico, asma severa, BrS
Landiololo (bloccante β1-selettivo ad azione ultra rapida)	Vedi beta-bloccanti	TV, storm aritmico	Utilizzo non per via orale bolo di 100 µg/kg in 1 min, infusione di 10-40 µg/kg/min (max 80 µg/kg/min; dose totale max nelle 24 h 57.6 mg/kg/die)	Vedi beta-bloccanti	<i>Controindicazioni:</i> Vedi beta-bloccanti. Bradycardia, ipotensione <i>Altre considerazioni:</i> Esperienza limitata nell'utilizzo oltre le 24 h
Nadololo (bloccante β1-β2 non selettivo)	Vedi beta-bloccanti	PVC, TV (LQTS, CPVT)	40-120 mg	Vedi beta-bloccanti	<i>Controindicazioni:</i> Vedi beta-bloccanti <i>Altre considerazioni:</i> Emivita plasmatica 20-24 h
Propranololo (bloccante β1-β2 non selettivo)	Vedi beta-bloccanti	PVC, TV (storm aritmico, LQTS, CPVT)	80-320 mg (160 mg/24 h)	Vedi beta-bloccanti	<i>Controindicazioni:</i> Vedi beta-bloccanti

(continua)

Tabella 8. (segue)

Disopiramide	Aumenta la conduzione seno-atriale e prolunga l'intervallo PR, la durata del QRS e l'intervallo QT ^a	PVC, TV	250-270 mg	<i>Cardiaci:</i> Effetti inotropi negativi, blocco AV, effetti pro-aritmici (TVM, TdP occasionale) <i>Extracardiaci:</i> Effetti anticolinergici	<i>Controindicazioni:</i> Disfunzione severa del nodo del seno, gravi disturbi della conduzione AV e intraventricolare, pregresso IM, SHD significativa, ipotensione <i>Altre considerazioni:</i> Riduce l'ostruzione del tratto di efflusso del VS e migliora la sintomatologia nella CMI
Flecainide	Prolunga l'intervallo PR, la durata del QRS e l'intervallo QT ^a	PVC, TV (slatentizzazione del pattern ECG di BrS ^b)	200-400 mg (1-2 mg/kg in 10 min)	<i>Cardiaci:</i> Effetti pro-aritmici (TVM, TdP occasionale) effetti inotropi negativi, bradicardia sinusale, blocco AV, conduzione AV 1:1 durante flutter atriale <i>Extracardiaci:</i> Effetti sul sistema nervoso centrale (es. sonnolenza, diplopia, cefalea)	<i>Controindicazioni:</i> Pregresso IM, SHD significativa, BrS, disfunzione severa del nodo del seno, gravi disturbi della conduzione AV e intraventricolare, LQTS ereditaria (diversa da LQT3), insufficienza renale severa (CICr <35 ml/min/1.73 m ²) <i>Altre considerazioni:</i> Interrompere in caso di durata del QRS prolungata di oltre il 25% o di blocco di branca
Isoproterenolo	Aumenta la conduzione seno-atriale, accorcia l'intervallo QT	(Storm elettrico in BrS, FV idiopatica e ERS, TdP, sovradosaggio di beta-bloccanti; LQTS acquisita)	(0.5-10 µg/min)	<i>Cardiaci:</i> Tachicardia sinusale, vasodilatazione <i>Extracardiaci:</i> Cefalea, sudorazione, tremore	<i>Controindicazioni:</i> SCA, LQTS <i>Altre considerazioni:</i> Breve emivita plasmatica (2 min)
Lidocaina	Nessun effetto significativo	(TV/FV associata a SCA)	Utilizzo non per via orale (bolo di 50-200 mg, seguito da 2-4 mg/min)	<i>Cardiaci:</i> Blocco seno-atriale <i>Extracardiaci:</i> Effetti sul sistema nervoso centrale (es. sonnolenza, vertigini)	<i>Precauzioni:</i> Ridurre la dose in caso di ridotto flusso ematico epatico (es. shock, beta-blocco, scompenso cardiaco severo) <i>Altre considerazioni:</i> Più efficace in caso di aumentate concentrazioni di potassio, limitati effetti collaterali emodinamici
Mexiletina	Nessun effetto significativo	PVC, TV (LQT3)	600-1200 mg Dose di carico: 400 mg seguiti da 600 mg nelle prime 24 h	<i>Cardiaci:</i> Bradicardia sinusale in caso di disfunzione del nodo del seno, ipotensione <i>Extracardiaci:</i> Effetti sul sistema nervoso centrale (es. tremore, disartria, vertigini), disturbi gastrointestinali	<i>Controindicazioni:</i> Disfunzione del nodo del seno, gravi disturbi della conduzione AV, scompenso cardiaco severo

(continua)

Tabella 8. (segue)

Procainamide	Prolunga l'intervallo PR, la durata del QRS e l'intervallo QT ^a	TV	(Bolo di 100 mg, da ripetere dopo 5 min se inefficace, max 500-700 mg [max 50 mg/min], seguito da 2-6 mg/min)	<p><i>Cardiaci:</i> Bradycardia sinusale, ipotensione, TdP</p> <p><i>Extracardiaci:</i> Eruzione cutanea, mialgia, vasculite, lupus, agranulocitosi</p>	<p><i>Controindicazioni:</i> Disfunzione severa del nodo del seno, gravi disturbi della conduzione AV e intraventricolare, disfunzione VS severa, ipotensione, BrS</p>
Propafenone	Prolunga l'intervallo PR, la durata del QRS e l'intervallo QT ^a	PVC, TV	450-900 mg	<p><i>Cardiaci:</i> Bradycardia sinusale, blocco AV, effetti inotropi negativi, effetti pro-aritmici (TVM, TdP occasionale)</p> <p><i>Extracardiaci:</i> Disturbi gastrointestinali, cefalea, secchezza delle fauci</p>	<p><i>Controindicazioni:</i> Pregresso IM, SHD significativa, BrS, disfunzione severa del nodo del seno, gravi disturbi della conduzione AV e intraventricolare, LQTS, malattia renale o epatica significativa</p> <p><i>Altre considerazioni:</i> Interrompere in caso di durata del QRS prolungata di oltre il 25% o di blocco di branca</p>
Chinidina	Aumenta la conduzione seno-atriale e prolunga l'intervallo PR, la durata del QRS e l'intervallo QT ^a	(FV ^c , BrS, SQTS)	600-1600 mg Dose di carico: 200 mg ogni 3 h fino a che non abbia effetto, max 3 g nelle prime 24 h	<p><i>Cardiaci:</i> Ipotensione, TdP^d</p> <p><i>Extracardiaci:</i> Disturbi gastrointestinali, disturbi uditivi e visivi, stato confusionale, leucopenia, anemia emolitica, trombocitopenia, anafilassi</p>	<p><i>Controindicazioni:</i> Disfunzione severa del nodo del seno, gravi disturbi della conduzione AV e intraventricolare, pregresso IM, SHD significativa, ipotensione, LQTS</p>
Ranolazina	Riduce la conduzione seno-atriale e prolunga l'intervallo QT ^a	TV (LQT3)	750-2000 mg	<p><i>Cardiaci:</i> Bradycardia sinusale, ipotensione</p> <p><i>Extracardiaci:</i> Vertigini, nausea, costipazione, disturbi gastrointestinali, cefalea, eruzione cutanea</p>	<p><i>Controindicazioni:</i> Disfunzione severa del nodo del seno, scompenso cardiaco severo, LQTS (diversa da LQT3)</p> <p><i>Precauzioni:</i> Trattamenti concomitanti associati a prolungamento dell'intervallo QT</p>
Sotalolo	Riduce la conduzione seno-atriale e prolunga l'intervallo QT ^a	TV	160-640 mg (0.5-1.5 mg/kg in 10 min da ripetere se necessario dopo 6 h)	Vedi beta-bloccanti, TdP ^d (>2% dei pazienti, stretto monitoraggio dell'intervallo QT e della CICr)	<p><i>Controindicazioni:</i> Disfunzione severa del nodo del seno, gravi disturbi della conduzione AV, scompenso cardiaco severo con FEVS ridotta, IVS significativa, CICr <30 ml/min, vasospasmo coronarico, LQTS</p> <p><i>Precauzioni:</i> Trattamenti concomitanti associati a prolungamento dell'intervallo QT, ipokaliemia</p> <p><i>Altre considerazioni:</i> I bloccanti dei canali del potassio devono essere somministrati a dosi più elevate rispetto ai beta-bloccanti per essere efficaci</p>

(continua)

Tabella 8. (segue)

Verapamil	Prolunga l'intervallo PR	(Tachicardia fascicolare VS)	120-480 mg (bolo lento di 5-10 mg da ripetere se necessario ogni 30 min)	Cardiaci: Bradycardia sinusale in caso di disfunzione del nodo del seno, blocco AV, effetti inotropi negativi, ipotensione Extracardiaci: Disturbi gastrointestinali, edema periferico, rossore	Controindicazioni: Scompenso cardiaco con FEVS ridotta, disfunzione severa del nodo del seno, gravi disturbi della conduzione AV, TV ad eziologia non nota, SCA, sindrome WPW Altre considerazioni: Aumenta il rischio di miopatia quando utilizzato in associazione a statine
-----------	--------------------------	------------------------------	--	--	---

AV, atrioventricolare; BrS, sindrome di Brugada; CICr, clearance della creatinina; CMI, cardiomiopia ipertrofica; CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; ERS, sindrome della ripolarizzazione precoce; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; IM, infarto miocardico; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; LQTS, sindrome del QT lungo; PVC, complessi ventricolari prematuri; SCA, sindrome coronarica acuta; SHD, cardiopatia strutturale; SQTs, sindrome del QT corto; TdP, torsione di punta; TV, tachicardia ventricolare; TVM, tachicardia ventricolare monomorfa; VS, ventricolo sinistro; WPW, Wolf-Parkinson-White.

^aPorre attenzione nel caso di condizioni o terapie concomitanti che possono indurre un prolungamento dell'intervallo QT e interrompere il trattamento a fronte di valori del QTc >500 ms. Vedi Figura 13, Algoritmo per la valutazione prima dell'inizio della terapia e durante il follow-up dei pazienti che necessitano di trattamento con farmaci associati a prolungamento dell'intervallo QT.

^bSe non è disponibile l'ajmalina.

^cIM subacuto, contrazioni premature ectopiche multifocali correlate alle fibre del Purkinje, ERS, FV idiopatica.

^dGli effetti collaterali pro-aritmici richiedono una forte indicazione nei pazienti senza ICD.

Per ridurre la mortalità correlata all'insufficienza cardiaca e alla SCD, nei pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) le linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico raccomandano la terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I)/antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB)/inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprililina (ARNI), antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), beta-bloccanti e inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2³⁴².

Gli AAD rivestono un ruolo importante come terapia aggiuntiva nella gestione delle VA, soprattutto nei pazienti sintomatici (Tabella 8). Finora, ad eccezione dei beta-bloccanti, nessun AAD si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per tutte le cause ed il loro utilizzo è gravato dalla possibilità di indurre eventi avversi, come quelli pro-aritmici. Ad esempio, molti AAD, così come numerosi farmaci per altre indicazioni terapeutiche, possono causare un prolungamento dell'intervallo QT (<http://www.crediblemeds.org>) o TdP, avere effetti cronotropi negativi, aggravare l'insufficienza cardiaca e provocare bradicardia. Alcuni farmaci aumentano il rischio di VA nei pazienti con BrS (<http://www.brugadadrugs.org>). Al fine di prevenire eventuali effetti pro-aritmici, laddove possibile è importante correggere i fattori di rischio. Nei pazienti che necessitano di una terapia con farmaci potenzialmente pro-aritmici si raccomanda di eseguire periodicamente l'EKG ed eventualmente altri test a seconda del profilo del paziente e delle caratteristiche dell'AAD (Figure 12 e 13).

6.2.2. Terapia con dispositivi

6.2.2.1. Defibrillatore cardiaco impiantabile

L'ICD è parte integrante del trattamento dei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a VA o di quelli considerati ad alto rischio di VA. Di contro, tale trattamento è gravato dagli elevati costi iniziali dei dispositivi, dalle complicanze correlate al dispositivo e dal numero relativamente elevato di pazienti da trattare per prevenire un evento di SCD in prevenzione primaria.

Una metanalisi incentrata sui dati dei pazienti derivati dai primi tre studi³⁴⁹⁻³⁵¹ che hanno confrontato l'utilizzo dell'ICD con la terapia medica per la prevenzione secondaria della SCD ha dimostrato una riduzione della mortalità del 28% (hazard ratio [HR] 0.72; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.6-0.87; p=0.0006) quasi interamente riconducibile alla riduzione della morte aritmica (HR 0.5; IC 95% 0.37-0.67; p<0.0001) nel gruppo ICD³⁵². Sulla base di tali risultati è stato ampiamente avallato l'impianto di ICD per la prevenzione secondaria della SCD in assenza di cause reversibili.

Alcuni RCT³⁵³⁻³⁵⁶ hanno definito il ruolo dell'ICD nella prevenzione primaria della SCD in pazienti con scompenso cardiaco e FEVS ≤35%. La riduzione della mortalità riportata è stata recentemente confermata da due ampi registri prospettici contemporanei che hanno arruolato più di 5000 pazienti^{357,358}. Nello studio EU-CERT-ICD, l'impianto di ICD in prevenzione primaria ha determinato una riduzione della mortalità del 27% con risultati simili nei pazienti affetti da CAD e CMD³⁵⁷. I risultati dello studio DANISH, tuttavia, indicano che il beneficio in termini di mortalità può essere meno evidente nei pazienti contemporanei con scompenso cardiaco ad eziologia non ischemica (vedi Sezione 7.1.3.1)³⁵⁹.

Nel work-up per la terapia con ICD è importante tenere in considerazione l'aspettativa di vita del paziente, la qualità di vita e le comorbidità, rivalutando e discutendo questi aspetti con il paziente al momento della sostituzione del generatore. Alcune evidenze indicano che nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale, diabetici o di età avanzata l'impianto di ICD in prevenzione primaria si associa ad un beneficio marginale se non addirittura nullo^{357,360-362}. Dai dati disponibili nelle donne, che sono sottorappresentate in tutti gli studi di prevenzione primaria, la terapia con ICD sembrerebbe conferire un minor beneficio³⁶¹. In linea generale, il rischio di SCD deve essere soppesato in rapporto al rischio individuale concomitante di morte non aritmica^{363,364}.

Nel contesto della medicina incentrata sul paziente, i medici e gli operatori sanitari devono coinvolgere i potenziali

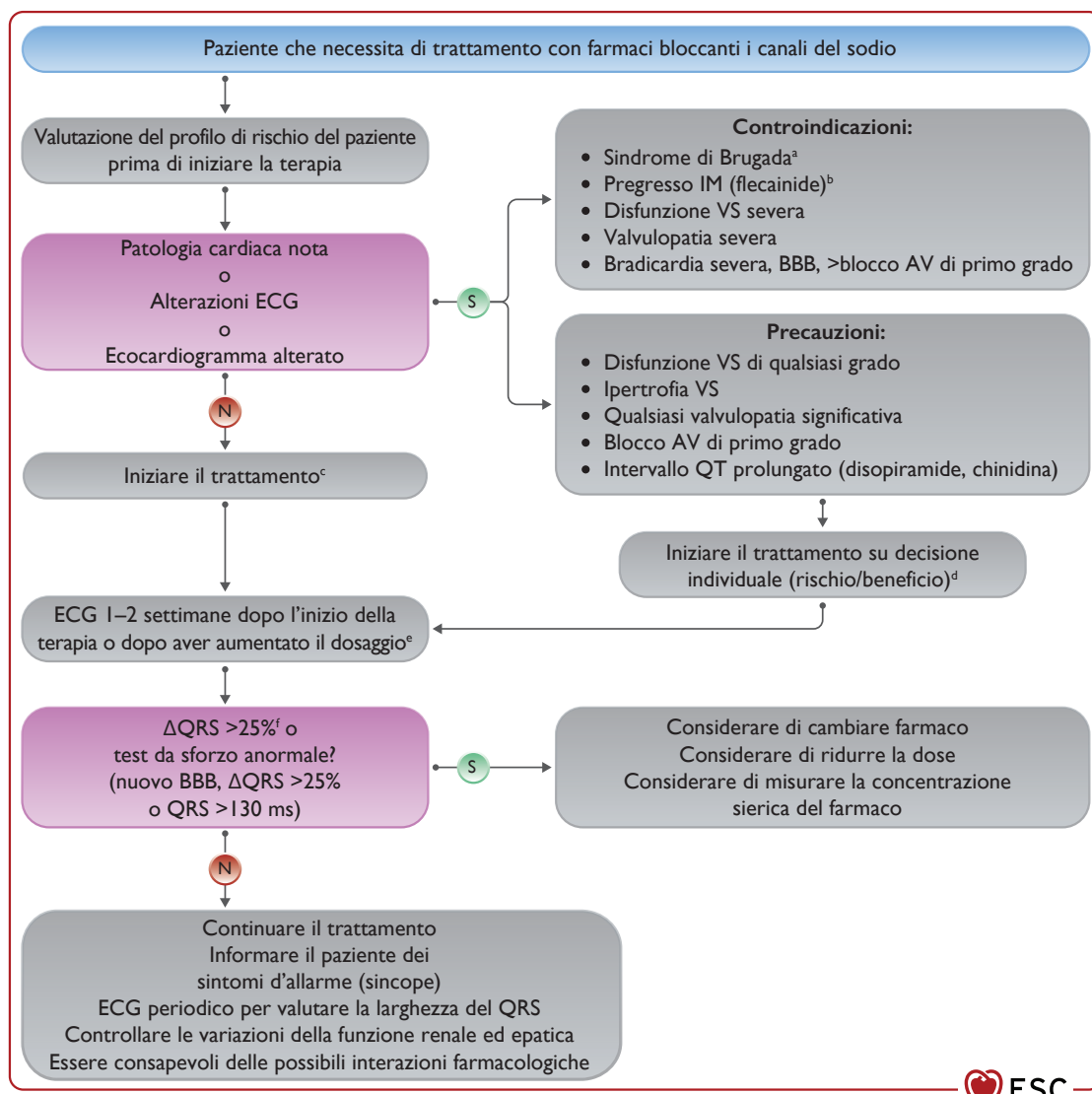


Figura 12. Algoritmo per la valutazione prima dell'inizio della terapia e durante il follow-up dei pazienti che necessitano di trattamento con farmaci bloccanti i canali del sodio.

AV, atrioventricolare; BBB, blocco di branca; ECG, elettrocardiogramma; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; IM, infarto miocardico; N, no; S, sì; VS, ventricolare sinistra.

^a<http://www.brugadadrugs.org>.

^bFlecainide, encainide.

^cCo-somministrazione di farmaci bloccanti il nodo AV nei pazienti con fibrillazione/flutter atriale.

^dNei portatori di ICD può essere accettabile un rischio più elevato di pro-aritmia da farmaci.

^eSecondo le linee guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della fibrillazione atriale³⁴⁸.

^fUn Δ QRS >25% non costituisce un cut-off assoluto ma dipende dalla larghezza del QRS prima dell'inizio della terapia e da considerazioni sul rischio-beneficio di ciascun paziente.

candidati ad impianto di ICD ed i portatori di ICD in un processo decisionale congiunto, il che implica di dover fornire tutte le informazioni necessarie, assicurandosi che siano stati adeguatamente compresi i benefici, i rischi e le potenziali conseguenze delle diverse opzioni in maniera tale che il paziente possa partecipare attivamente alle decisioni. Nell'ambito di tale processo decisionale condiviso devono essere presi in esame anche i diversi scenari, come l'impianto di ICD in prevenzione primaria, la possibilità di sostituzione del generatore dell'ICD e le cure di fine vita. Da sottolineare che la percezione di una "buona qualità di vita" è influenzata da diversi

fattori che vengono considerati in maniera differente da ciascun individuo a seconda del proprio background culturale, religioso e socioeconomico. Gli score predittivi clinici, come il MADIT-ICD Benefit score³⁶⁵, possano fornire utili informazioni aggiuntive ma il processo decisionale clinico non deve basarsi unicamente su tali punteggi.

Le complicanze della terapia ICD comprendono l'erogazione di shock inappropriati, la rottura di elettrocatteteri e le infezioni correlate al dispositivo. Per ovviare alle problematiche connesse con l'uso degli elettrocatteteri transvenosi è stato sviluppato l'ICD sottocutaneo (S-ICD) che, essendo pri-

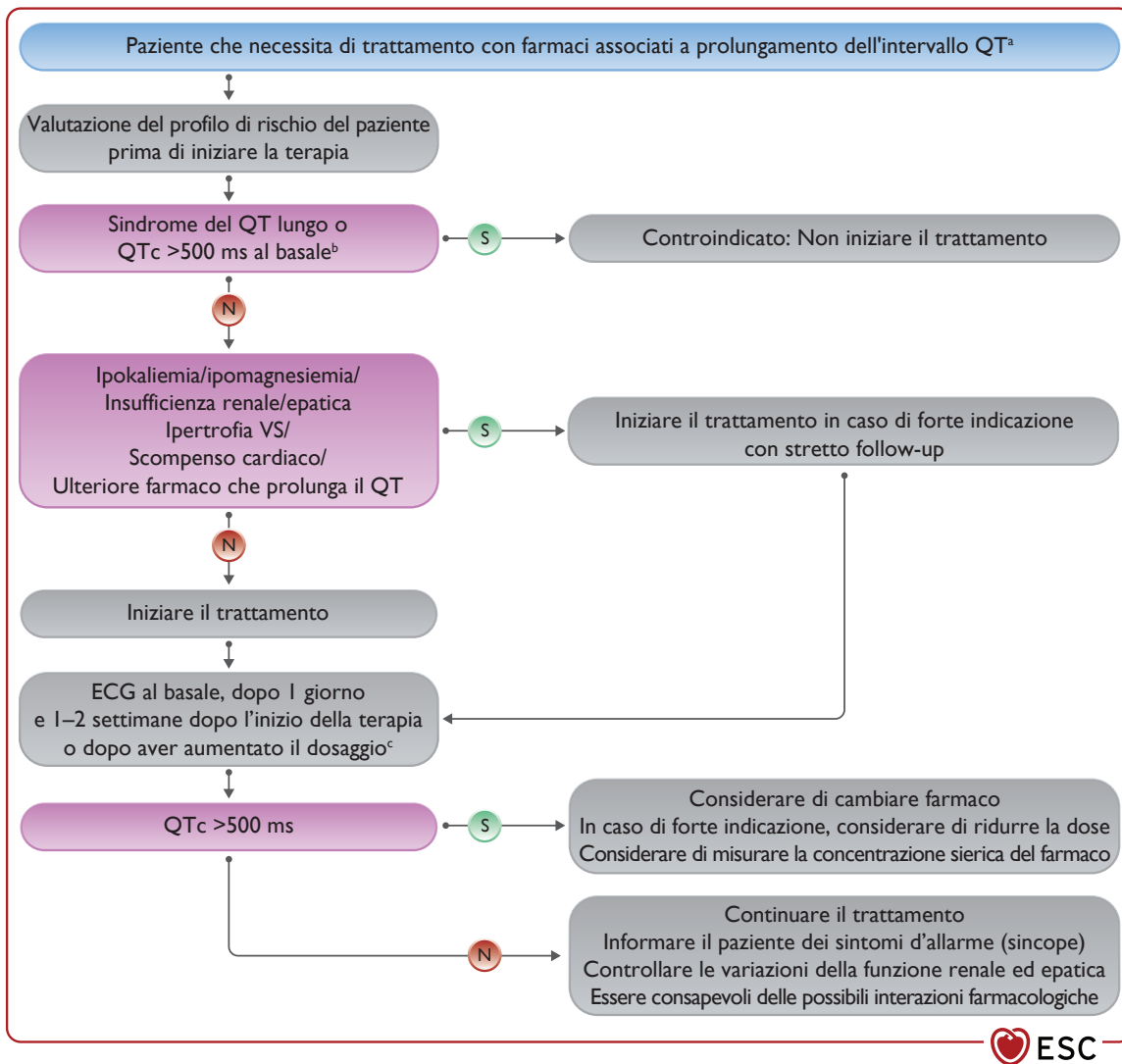


Figura 13. Algoritmo per la valutazione prima dell'inizio della terapia e durante il follow-up dei pazienti che necessitano di trattamento con farmaci associati a prolungamento dell'intervallo QT.

ECG, elettrocardiogramma; N, no; S, sì; VS, ventricolare sinistra.

^a<http://www.crediblemeds.org>.

^bIn caso di forte indicazione e in assenza di un trattamento alternativo, consultare uno specialista.

^cSecondo le linee guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della fibrillazione atriale³⁴⁸.

vo di elettrocateri intravascolari, non è in grado di erogare l'ATP. Nello studio PRAETORIAN, 849 pazienti portatori di ICD ma senza indicazione alla stimolazione sono stati randomizzati a S-ICD o ICD transvenoso³⁶⁶. Ad un follow-up medio di 49 mesi è stata dimostrata la non inferiorità per l'endpoint primario di complicanze correlate al dispositivo e shock inappropriati, con un tasso di shock inappropriati del 9.7% nel gruppo S-ICD e del 7.3% nel gruppo ICD (HR 1.43; IC 95% 0.89-2.30) e un tasso di complicanze correlate al dispositivo del 5.9% nel gruppo S-ICD e del 9.8% nel gruppo ICD (HR 0.69; IC 95% 0.44-1.09). Non sono state osservate differenze anche nell'endpoint secondario di morte e shock appropriati, anche se lo studio non era dotato di sufficiente potenza statistica per dimostrare la non inferiorità per questo endpoint secondario. Da notare che oltre l'80% dei pazienti arruolati

erano in classe NYHA I e II e più giovani rispetto a quelli inclusi in precedenti trial sull'ICD.

Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco (aspetti generali)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di ICD è raccomandato unicamente nei pazienti che hanno un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale.	I	C
L'impianto di ICD non è raccomandato nei pazienti con VA incessanti fino a quando non sia stato conseguito il controllo dell'aritmia.	III	C

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa*

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con FV documentata o TV emodinamicamente non tollerata in assenza di cause reversibili ³⁴⁹⁻³⁵² .	I	A
Nei pazienti con FV/TV che hanno un'indicazione all'impianto di ICD e non presentano controindicazioni al trattamento con amiodarone può essere presa in considerazione la terapia con amiodarone se l'ICD non è disponibile, se è controindicato per motivi medici concomitanti o se è rifiutato dal paziente.	IIb	C
Nei pazienti con TVSM o TVSP/FV indotta da PVC con analogia morfologia che hanno un'indicazione all'impianto di ICD può essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere se l'ICD non è disponibile, se è controindicato per motivi medici concomitanti o se è rifiutato dal paziente.	IIb	C

FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; PVC, complessi ventricolari prematuri; TV, tachicardia ventricolare; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; TVSP, tachicardia ventricolare sostenuta polimorfa.

*Per la prevenzione primaria e gli aspetti specifici della prevenzione secondaria si rimanda alla Sezione 7.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco sottocutaneo

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Il defibrillatore sottocutaneo deve essere preso in considerazione in alternativa al defibrillatore transvenoso nei pazienti con indicazione all'impianto di ICD quando non sia necessaria la terapia di stimolazione anti-bradicardica, la resincronizzazione cardiaca o la stimolazione anti-tachicardica ³⁶⁶ .	IIa	B

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2.2.2. Terapia di resincronizzazione cardiaca in combinazione con il defibrillatore cardiaco impiantabile²

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità nei pazienti affetti da scompenso cardiaco³⁶⁷ e, pertanto, nei pazienti con indicazione alla terapia con ICD deve obbligatoriamente essere effettuata un'accurata valutazione dei potenziali benefici derivanti dalla CRT prima dell'impianto del dispositivo². Il ruolo della CRT combinata con la terapia di defibrillazione resta ancora da definire chiaramente^{368,369}. L'RCT RESET-CRT attualmente in corso ha lo scopo di determinare l'impatto della CRT con defibrillazione sulla mortalità totale e sulla SCD nei pazienti con scompenso cardiaco candidati a CRT.

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia di resincronizzazione cardiaca in combinazione con il defibrillatore cardiaco impiantabile

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
In caso di indicazione alla terapia con ICD si raccomanda di valutare se il paziente possa trarre beneficio dall'impianto di dispositivo per CRT con defibrillazione ³⁶⁷ .	I	C

CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2.2.3. Defibrillatore cardiaco indossabile

Il defibrillatore cardiaco indossabile (WCD) è un defibrillatore esterno che si è dimostrato efficace nel riconoscere e interrompere gli episodi di TV e FV³⁷⁰, rivelandosi quindi adatto per i pazienti a rischio che non sono temporaneamente candidabili ad impianto di ICD a causa, ad esempio, dell'estrazione del dispositivo per infezione e del successivo trattamento antibiotico³⁷¹. La protezione dei pazienti nella fase immediatamente successiva ad un IM (primi 40 giorni) resta tuttora un problema irrisolto. Nello studio VEST, che ha arruolato 2302 pazienti con IM acuto e FEVS $\leq 35\%$ randomizzati precocemente in rapporto 2: 1 a ricevere o meno un WCD in OMT diretta dalle linee guida³⁷², ad un follow-up di 90 giorni non sono state osservate differenze nell'endpoint primario di morte aritmica (1.6 vs 2.4%; rischio relativo [RR] 0.67; IC 95% 0.37-1.21; p=0.18). Sono state sollevate delle preoccupazioni per quanto riguarda il basso tempo medio di indossamento di 18 h (range interquartile [IQR] 3.8-22.7). In un recente registro multicentrico, il tempo mediano di indossamento è risultato più elevato (23.4 h, IQR 22.2-23.8) dopo che i pazienti erano stati sottoposti ad un intervento educativo strutturato³⁷¹. Tuttavia, sulla base dei dati disponibili, la task force non raccomanda l'uso routinario del WCD nella fase immediatamente successiva ad un IM, ma l'utilizzo del dispositivo può essere preso in considerazione in pazienti selezionati post-IM ritenuti ad alto rischio di SCD.

I dati sui benefici derivanti dal WCD per la prevenzione primaria della SCD in altre situazioni cliniche (es. miocardite acuta, per la prevenzione primaria in gravidanza) sono limitati e allo stato attuale non possono essere formulate delle raccomandazioni.

Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il defibrillatore cardiaco indossabile

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il WCD deve essere preso in considerazione nei pazienti adulti con indicazione a terapia con ICD in prevenzione secondaria che non sono momentaneamente candidabili ad impianto di ICD.	IIa	C
Il WCD può essere preso in considerazione in pazienti selezionati nella fase immediatamente successiva ad un IM ^{371,372} .	IIb	B

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; IM, infarto miocardico; WCD, defibrillatore cardiaco indossabile.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2.3. Aspetti particolari della terapia con dispositivi

6.2.3.1. Ottimizzazione della programmazione del dispositivo

L'ottimizzazione della programmazione dell'ICD è essenziale per ridurre al minimo il burden della terapia con ICD e per migliorare l'outcome del paziente³⁷³⁻³⁷⁵. Raccomandazioni dettagliate sono riportate nei documenti di consenso degli esperti^{376,377}. La funzione anti-bradicardica deve essere personalizzata allo scopo di evitare la stimolazione ventricolare destra (VD) non necessaria, riducendo così le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e la mortalità per tutte le cause³⁷⁸⁻³⁸⁰ (capitolo 43.21 del manuale ESC CardioMed)³⁸¹. Una strategia di programmazione del dispositivo con un rilevamento della tachicardia prolungato e soglie di frequenza elevate (≥ 188 b/min nello studio Advance III³⁸², ≥ 200 b/min nel MADIT-RIT³⁸³) determina una riduzione degli interventi dell'ICD e della mortalità per tutte le cause senza comportare un rischio più elevato di sincope^{373,382,383}. Le evidenze sono più forti per la prevenzione primaria rispetto alle indicazioni in prevenzione secondaria³⁸² (capitolo 43.21 del manuale ESC CardioMed)³⁸¹. Nei portatori di ICD senza blocco cardiaco completo è raccomandato l'utilizzo sistematico di algoritmi di discriminazione per TVS/TV anche a frequenze di 230 b/min allo scopo di ridurre gli shock inappropriati³⁸³⁻³⁸⁵. Un'adeguata stimolazione atriale è fondamentale ai fini dell'attivazione dei discriminatori bicamerali³⁷⁶ (capitolo 43.21 del manuale ESC CardioMed)³⁸¹. In linea generale è da prediligere una programmazione di rilevamento in una sola zona per consentire un utilizzo personalizzato delle impostazioni di rilevamento e della terapia a diverse frequenze di tachicardia^{383,386}. Nei pazienti con un'elevata probabilità di sola FV (es. nel caso di malattie elettriche primarie) può essere presa in considerazione una programmazione a zona singola con un cut-off di frequenza elevato³⁸⁷. Per gli S-ICD deve essere adottata una configurazione con doppia zona di rilevamento. È stato dimostrato che una programmazione standardizzata che preveda l'attivazione dell'algoritmo di discriminazione in una zona di "shock condizionale" inferiore e in una "zona d'urto" più elevata in base al solo criterio della frequenza riduce i tassi di shock inappropriati senza compromettere la sicurezza del paziente³⁸⁸⁻³⁹⁰. L'utilizzo sistematico dell'ATP prima dell'erogazione dello shock, anche per tachiaritmie ventricolari molto rapide, si è dimostrato efficace nel ridurre gli interventi dell'ICD senza comportare un rischio più elevato di sincope aritmica^{375,384,391}. È da preferire la programmazione di burst di ATP rispetto all'ATP con sequenze di rampa in considerazione della maggiore efficacia nel terminare gli episodi di tachicardia³⁹². Il monitoraggio remoto deve essere incorporato nel follow-up dei portatori di ICD in maniera da ottimizzare la sorveglianza dell'integrità del dispositivo, consentire il rilevamento e la gestione tempestivi di eventi azionabili e prevenire l'erogazione di shock inappropriati³⁹³⁻³⁹⁶ (capitolo 43.21 del manuale ESC CardioMed)³⁸¹. Le raccomandazioni proposte per la programmazione ottimale dei dispositivi sono applicabili alla maggior parte dei portatori di ICD e sono eventualmente da personalizzare in ciascun paziente.

Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per ottimizzare la programmazione del dispositivo

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'ottimizzazione della programmazione dell'ICD è indicata allo scopo di evitare interventi inappropriati e non necessari del dispositivo e per ridurre la mortalità ³⁷³⁻³⁷⁵ .	I	A
Nei pazienti portatori di ICD mono- o bicamerale che non hanno indicazione a stimolazione anti-bradicardica si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare ³⁷⁸⁻³⁸⁰ .	I	A
È indicata la programmazione con un intervallo di rilevamento lungo (della durata di almeno 6-12 s o 30 intervalli) ^{373,382,383} .	I	A
Nei pazienti portatori di ICD per la prevenzione primaria si raccomanda di programmare un rilevamento della tachicardia prolungato ad una soglia ventricolare ≥ 188 b/min ^{382,383} .	I	A
Nei pazienti affetti da SHD si raccomanda di programmare l'erogazione di almeno una terapia di ATP in tutte le zone di tachiaritmia ^{375,384,391} .	I	A
Si raccomanda di programmare algoritmi per discriminare la TSV dalla TV per le tachicardie con frequenza fino a 230 b/min ³⁸³⁻³⁸⁵ .	I	B
Si raccomanda di attivare gli alert per il rilevamento di malfunzionamenti dell'elettrocattetero ³⁹⁷⁻³⁹⁹ .	I	B
Il monitoraggio remoto è raccomandato allo scopo di ridurre l'incidenza di shock inappropriati ³⁹⁵ .	I	B
Si raccomanda in prima istanza di programmare burst di ATP rispetto all'ATP con sequenze di rampa ³⁹² .	I	B
Per gli S-ICD si raccomanda una configurazione con doppia zona di rilevamento con attivazione dell'algoritmo di discriminazione nella zona di shock condizionale inferiore ³⁸⁸⁻³⁹⁰ .	I	B
Per la programmazione routinaria dell'ICD deve essere presa in considerazione l'attivazione di una o più zone di rilevamento della tachicardia ^{383,386} .	Ila	B

ATP, stimolazione anti-tachicardica; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; SHD, cardiopatia strutturale; S-ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile sottocutaneo; TSV, tachicardia sopraventricolare; TV, tachicardia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2.3.2. Trattamento concomitante per evitare interventi inappropriati del defibrillatore cardiaco impiantabile

Oltre all'ottimizzazione della programmazione del dispositivo, anche la terapia farmacologica e/o invasiva possono contribuire a prevenire gli interventi inappropriati dell'ICD. Nei pazienti con scompenso cardiaco i beta-bloccanti (con il carvedilolo più

efficace del metoprololo nello studio MADIT-CRT) devono essere titolati alle dosi massime tollerate allo scopo di ridurre il rischio di terapia inappropriata⁴⁰⁰. Nei pazienti che ricevono shock inappropriati a causa di TVS ricorrente, l'ablazione transcateretere è il trattamento preferenziale in considerazione dell'elevato successo della procedura e del basso tasso di complicanze^{302,401-403}. In caso di interventi inappropriati dell'ICD correlati alla FA non responsivi all'OMT per il controllo della frequenza, si suggerisce una strategia di trattamento individualizzata (frequenza vs ritmo) in base alle caratteristiche del paziente³⁴⁸. Nei pazienti con FA precoce, l'adozione di una strategia di controllo del ritmo si è dimostrata efficace nel migliorare l'outcome nello studio EAST-AFNET4⁴⁰⁴. Nei pazienti con CRT con defibrillazione, l'ablazione del nodo AV è risultata associata ad una riduzione degli shock inappropriati dell'ICD e delle ospedalizzazioni rispetto al trattamento farmacologico⁴⁰⁵ (capitolo 41.14 del manuale ESC CardioMed)⁴⁰⁶.

Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento concomitante volto ad evitare shock inappropriati del defibrillatore cardiaco impiantabile

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'ablazione transcateretere è raccomandata nei pazienti portatori di ICD con episodi ricorrenti di TSV che comportano interventi inappropriati del dispositivo ^{401,402} .	I	C
La terapia farmacologica o l'ablazione transcateretere è raccomandata nei pazienti con FA correlata ad interventi inappropriati dell'ICD nonostante una programmazione ottimale del dispositivo ^{401,405,407} .	I	C

FA, fibrillazione atriale; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; TSV, tachicardia sopraventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2.3.3. Impatto psicosociale della terapia con defibrillatore cardiaco impiantabile

Quasi il 20% dei portatori di ICD soffre di ansia e depressione che comportano un aumento della mortalità⁴⁰⁸⁻⁴¹¹. Nei pazienti con ICD, il distress psicologico è causato principalmente dalla preoccupazione per l'eventuale erogazione degli shock dell'ICD piuttosto che dall'aver effettivamente ricevuto uno shock^{412,413}. Pertanto, in tutti i portatori di ICD si raccomanda di analizzare le preoccupazioni riguardo alla terapia con ICD prima che si verifichi l'erogazione di uno shock. Lo screening sistematico per distress psicologico nei pazienti con ICD può essere effettuato avvalendosi di appositi questionari⁴¹³⁻⁴¹⁶.

Una percentuale significativa di pazienti con ICD con sintomi clinicamente rilevanti di ansia e depressione rimane sottotrattata⁴¹⁷. In tutti i portatori di ICD è necessaria una chiara comunicazione per chiarire le idee sbagliate sulla funzione del dispositivo, per discutere le preoccupazioni riguardo all'attività sessuale, sulle restrizioni alla guida di veicoli e per raccomandare un piano d'azione in caso di erogazione degli shock^{418,419}. L'invio del paziente a professionisti della salute mentale può rendersi necessario per interventi specifici^{418,420}. La terapia cognitivo-comportamentale può anche essere fornita da infermieri di cardiologia addestrati per alleviare lo stato d'ansia⁴²¹. Anche gli interventi online possono rivelarsi utili per migliorare il benessere psicosociale nei pazienti con ICD che manifestano un maggiore distress psicosociale⁴²².

Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione psicosociale dopo impianto di defibrillatore cardiaco

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con ICD si raccomanda una valutazione dello stato psicologico e il trattamento dello stress psicologico ⁴²¹⁻⁴²³ .	I	C
Prima dell'impianto dell'ICD e durante l'evoluzione della malattia si raccomanda che il medico/professionista sanitario sia in comunicazione con il paziente per affrontare eventuali preoccupazioni riguardanti l'ICD e discutere della qualità di vita ^{412,424} .	I	C

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2.3.4. Pazienti portatori di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra

Le VA sono di frequente riscontro nei portatori di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD)⁴²⁵⁻⁴²⁸, anche se sono generalmente ben tollerate in quanto gli LVAD garantiscono un'adeguata portata cardiaca e prevengono il collasso circolatorio⁴²⁹. Tuttavia, le VA sostenute non trattate possono portare a collasso circolatorio anche in presenza di un LVAD, soprattutto poco dopo l'impianto del dispositivo e nei pazienti con resistenze vascolari polmonari più elevate⁴³⁰. Le VA che insorgono prima e dopo l'impianto di LVAD si associano ad un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, mentre l'ICD può ridurre significativamente lo sviluppo di VA sostenute^{425,426,431-434}. Questi dati depongono a favore dell'impianto di ICD in prevenzione secondaria nei portatori di LVAD con VA sintomatica.

Studi osservazionali condotti in pazienti con LVAD a flusso pulsatile di vecchia generazione hanno documentato una migliore sopravvivenza nei portatori di ICD⁴³⁵⁻⁴³⁷ (capitolo 37.32 del manuale ESC CardioMed)⁴³⁸.

Recenti registri che hanno arruolato pazienti con LVAD a flusso continuo hanno messo in discussione la riduzione della mortalità derivante dalla terapia con ICD, anche se i dati disponibili non sono univoci^{425,426,428,439,440}. In un'analisi del registro INTERMACS, che ha incluso la più grande coorte di pazienti con LVAD a flusso continuo, la terapia con ICD non è risultata associata ad una migliore sopravvivenza⁴²⁸. Pertanto, in considerazione del mancato beneficio in termini di sopravvivenza che è stato riportato nei pazienti con LVAD a flusso continuo, in aggiunta alla possibile tolleranza degli episodi di VA e ai rischi correlati all'impianto di ICD in questi pazienti (rischio di infezione, di interferenza con il dispositivo), deve essere adottato un approccio individualizzato.

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei portatori di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei portatori di LVAD con VA sostenuta sintomatica ^{425,431} .	Ila	B

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LVAD, dispositivi di assistenza ventricolare sinistra; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2.3.5. Complicanze correlate ai dispositivi

La prevenzione delle complicanze correlate all'ICD è importante nell'ottica di ridurre la relativa morbilità e mortalità ed i costi. Durante la procedura di impianto deve essere intrapresa la profilassi antibiotica e la preparazione periprocedurale del paziente, nonché deve essere adottata una tecnica chirurgica appropriata per prevenire le infezioni del dispositivo e la formazione di ematoma della tasca⁴⁴¹⁻⁴⁴³. L'accesso venoso cefalico o ascellare è preferibile rispetto a quello venoso succlavio per ridurre il rischio di pneumotorace e di fallimento dell'elettrocateretere⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶, così come è importante un'adeguata selezione dei sistemi di ICD. Gli ICD monocamerale sono raccomandati in prevenzione primaria nei pazienti senza indicazione a stimolazione atriale o AV sequenziale, in quanto si associano a minori complicanze periprocedurali e a ridotti tassi di sostituzione del generatore rispetto agli ICD bicamerale. Tale approccio non comporta il rischio di shock inappropriati se viene implementata una programmazione ottimale del dispositivo⁴⁴⁷⁻⁴⁵⁰. È da preferire l'utilizzo di routine di elettrocateretere da defibrillazione a singolo coil in ragione del minor rischio di complicanze durante la rimozione dell'elettrocateretere e dell'assenza di differenze nell'efficacia degli shock erogati^{451,452}. L'uso di elettrocateretere a doppio coil può essere preso in considerazione in quei contesti clinici in cui si sospetti una soglia di defibrillazione più elevata, ad esempio in caso di CMI o di impianto in sede VD^{453,454}.

Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione delle complicanze correlate al defibrillatore cardiaco impiantabile

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'ICD monocamerale è raccomandato rispetto a quello bicamerale per la prevenzione primaria nei pazienti senza indicazione attuale o potenziale di stimolazione atriale o AV sequenziale in ragione del minor rischio di complicanze correlate al dispositivo ^{447,448,450} .	I	A
L'utilizzo di elettrocateretere a singolo coil deve essere preso in considerazione rispetto all'utilizzo di quelli a doppio coil in ragione della minore incidenza di complicanze durante l'estrazione dell'elettrocateretere transvenoso ⁴⁵¹ .	Ila	C

AV, atrioventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2.3.6. Questioni di fine vita

I pazienti con ICD attivi sperimentano un tasso considerevole di shock nelle ultime settimane di vita⁴⁵⁵. Nei malati terminali e alla fine della vita, gli operatori sanitari possono facilitare una decisione da parte del paziente e dei suoi familiari spiegando in modo sensibile e comprensibile i benefici e gli oneri della prosecuzione della terapia con ICD⁴⁵⁶. I pazienti devono essere informati sulle opzioni di disattivazione dell'ICD. In linea generale, la disattivazione della terapia anti-bradicardia è scoraggiata per evitare di compromettere la qualità di vita, e in alcuni paesi la disattivazione del dispositivo nei pazienti pacemaker-dipendenti è anche vietata dalla legge⁴⁵⁷. La possibilità di disattivare il dispositivo deve essere discussa prima dell'impianto e quando si verifici un significativo deterioramento dello stato di salute del paziente. Nonostante una crescente tendenza ad affrontare ed eseguire la disattivazione dei dispositivi dopo un'accurata

considerazione, i tassi attuali sono ancora bassi ed è necessaria una migliore assistenza ai pazienti^{458,459}.

Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le questioni di fine vita nei pazienti portatori di defibrillatore cardiaco impiantabile

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Prima dell'impianto e in caso di deterioramento significativo dello stato di salute è indicata una discussione informata con il paziente ed i suoi familiari circa la possibilità di disattivare l'ICD ai fini di una decisione condivisa ⁴⁵⁸ .	I	C

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.2.4. Terapia interventistica

6.2.4.1. Ablazione transcateretere

6.2.4.1.1. Pazienti con cardiopatia strutturale. Nei pazienti con SHD, gli episodi di TVSM sono principalmente dovuti ad un meccanismo di rientro correlato all'area cicatriziale⁴⁶⁰⁻⁴⁶⁵.

In considerazione del maggior rischio di SCD, nei pazienti con VA sostenuta associata a SHD è generalmente raccomandato l'impianto di ICD⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁸; tuttavia, dato che l'ICD non è in grado di prevenire lo sviluppo di VA, molti di questi pazienti sono destinati ad andare incontro a recidive sintomatiche di TV/FV con conseguenti episodi sincopali ed erogazione di shock e potrebbero quindi necessitare di ulteriori trattamenti^{330,383,419,469-471}.

Nei pazienti con SHD, la scelta dell'agente antiaritmico è per lo più circoscritta ai beta-bloccanti, al sotalolo e all'amiodarone che facilitano il controllo degli episodi ricorrenti di TV/FV, seppure tali terapie comportino spesso diversi effetti collaterali^{318,472}.

Grazie ai progressi compiuti negli ultimi 30 anni, l'ablazione transcateretere ha acquisito un ruolo sempre più rilevante nella gestione delle TV correlate all'area cicatriziale⁴⁷³. A partire dagli anni '90, l'ablazione transcateretere della TV-BBR si è rivelata estremamente efficace⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁷ ed è oggi considerata il trattamento di prima scelta^{466,467} (Figura 5). Successivamente, l'ablazione transcateretere si è dimostrata particolarmente efficace nel controllo degli episodi di TV incessante e dello storm aritmico^{330,331} e nel ridurre il conseguente burden di TV. In numerosi studi osservazionali l'ablazione della TV ha determinato effetti favorevoli sull'outcome clinico in termini di TV ricorrente⁴⁷⁸⁻⁴⁸³. In tre studi randomizzati condotti in pazienti affetti da CAD^{471,484,485} l'ablazione transcateretere, rispetto al trattamento convenzionale, è risultata associata ad una minore probabilità di shock successivi dell'ICD, nonché si è dimostrata efficace nell'insorgenza di episodi ricorrenti di TV.

L'istmo critico situato all'interno del circuito di rientro della TV, denominato "istmo protetto della TV", costituisce l'obiettivo primario dell'ablazione^{460,486}, anche se è molto difficile da identificare nei casi di TV emodinamicamente non tollerata^{487,488}. A causa dell'elevata probabilità di circuiti di rientro multipli nell'area cicatriziale e delle difficoltà nell'identificare l'istmo critico, la strategia di ablazione si è gradualmente evoluta nel corso degli anni verso un'ablazione più estesa del substrato aritmogenico⁴⁸⁹⁻⁴⁹². Particolare attenzione deve essere prestata ai casi di TVP/FV innescati da PVC a simile morfologia (spesso correlati alla rete di Purkinje) ai quali deve mirare l'intervento di ablazione^{221,332,333,493}.

Le caratteristiche elettrofisiologiche dei circuiti di rientro della TV dipendono dalla SHD sottostante. Ne deriva che le TV che si verificano nel post-infarto sono prevalentemente correlate al circuito di rientro che coinvolge l'endocardio (susceptibile di ablazione endocardica), mentre la localizzazione dei circuiti di rientro risulta maggiormente variabile nei pazienti affetti da cardiomiopatia⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁶ nei quali è più frequente il coinvolgimento intramurale e/o epicardico. Ciò contribuisce significativamente al diverso outcome clinico dell'ablazione della TV in rapporto alla cardiopatia sottostante, dove si osserva un outcome migliore nei pazienti con CAD rispetto a quelli affetti da cardiopatie ad eziologia non ischemica⁴⁹⁷⁻⁴⁹⁹.

L'ablazione per essere efficace necessita della creazione di lesioni durature nel tessuto aritmogenico. In alcuni casi, come nelle TV intramurali, è difficile raggiungere tale obiettivo utilizzando i cateteri oggi disponibili, indipendentemente dall'approccio (endocardico/epicardico)⁵⁰⁰. Sono attualmente in corso di valutazione nuove tecniche transcateretere per migliorare la creazione delle lesioni miocardiche (es. l'ablazione bipolare/con ago, l'ablazione alcolica transcoronarica)⁵⁰¹⁻⁵⁰⁶ così come la radioterapia ablativa^{507,508} o l'ablazione chirurgica⁵⁰⁹, al momento da utilizzare in "bail-out".

Nel programmare l'intervento ablativo è importante raccogliere tutte le informazioni disponibili sul substrato aritmogenico, in particolare per poter identificare le aree cicatriziali (utilizzando la RMC o la TC)⁵¹⁰⁻⁵¹⁴, e per riuscire a determinare il sito di uscita della VA con la documentazione all'ECG a 12 derivazioni delle TV cliniche o dei PVC che innescano TVP/FV.

Il tasso medio di successo a lungo termine dell'ablazione della TV è compreso tra il 30% e il 70%, a seconda della SHD sottostante^{481,515-518}. Possono verificarsi complicanze periprocedurali, in particolare ictus, tamponamento cardiaco o morte⁵¹⁹⁻⁵²².

6.2.4.1.2. Pazienti senza cardiopatia strutturale manifesta. Per "TV idiopatica" si intende una TV non associata a SHD o a sindrome aritmica genetica. Nella maggior parte delle TV idiopatiche il meccanismo sottostante è costituito dall'attività triggerata, mentre la TV fascicolare sinistra verapamil-sensibile è innescata da meccanismo di rientro (che coinvolge la rete di Purkinje)⁵²³. Esistono tre importanti caratteristiche che contraddistinguono la TV idiopatica dalla TV associata a SHD. In primo luogo, le TV idiopatiche originano generalmente da una singola sede e da una regione specifica del cuore (cioè il tratto di efflusso del ventricolo destro o sinistro^{524,525}, l'anulus valvolare⁵²⁶⁻⁵²⁸, il muscolo papillare⁵²⁹ o la rete del Purkinje)⁵²³. In secondo luogo, nelle TV idiopatiche non sono rilevabili aree cicatriziali⁵³⁰. Infine, le TV idiopatiche hanno una prognosi benigna e per questo motivo non è generalmente raccomandato l'impianto di ICD⁴⁶⁶.

Nel caso di TV di origine focale l'ablazione viene eseguita a livello del sito di attivazione più precoce, mentre nel caso di TV fascicolare sinistra l'ablazione è mirata alla fibre danneggiate del Purkinje (con attività diastolica durante TV)^{531,532}.

Nella maggior parte dei pazienti con TV idiopatica l'ablazione transcateretere ha un effetto curativo e le complicanze periprocedurali sono rare⁵³³⁻⁵³⁷.

6.2.4.2. Modulazione autonoma

È ormai ampiamente riconosciuto il ruolo del sistema nervoso autonomo nel favorire l'insorgenza di aritmie, che ha portato alla definizione del cosiddetto triangolo dell'aritmogenesi proposto da Coumel⁵³⁸.

È stato appurato che l'attivazione simpatica svolge un ruolo fondamentale nell'indurre VA nel contesto di alcune condizioni, come nelle LQTS congenite e nelle CPVT^{539,540}, e la LCSD si è dimostrata efficace nel ridurre la frequenza della sincope aritmogena nei pazienti con LQTS congenita^{541,542}. In alcuni studi osservazionali di piccole dimensioni, l'inibizione del tono simpatico cardiaco ottenuta mediante diversi approcci (anestesia epidurale toracica, anestesia percutanea del ganglio stellato o resezione chirurgica del ganglio stellato) è risultata associata ad una riduzione del burden aritmico nei pazienti con TV/FV refrattaria^{326,328,340}. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per valutare quali pazienti possono trarre beneficio dalla modulazione del sistema nervoso autonomo per conseguire un miglior controllo della TV/FV.

7. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA, TRATTAMENTO E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO IN BASE ALLA PRESENTAZIONE CLINICA E ALLA PATOLOGIA NOTA (O PROBABILE)

7.1. Particolari cardiopatie strutturali

7.1.1. Malattia coronarica

7.1.1.1. Sindromi coronariche acute e vasospasmo

7.1.1.1.1. Sindromi coronariche acute. La SCD rappresenta una delle principali cause di mortalità nelle SCA, prevalentemente dovuta a VA sostenute, in particolare FV. La maggior parte degli studi è stata condotta in pazienti con STEMI e, fra questi, il 4-12% sviluppa VA nelle prime 48h dopo l'esordio dei sintomi^{69,543,544}, nella maggior parte dei casi prima della riperfusione piuttosto che durante o dopo la riperfusione⁵⁴⁵. L'instabilità emodinamica, lo shock cardiogeno, una FEVS <40% e la sommatoria delle deviazioni del tratto ST in tutte le derivazioni sono predittori indipendenti di VA sia nello STEMI che nel non-STEMI^{69,546}. Inoltre, nei pazienti con SCA, un pattern di ripolarizzazione precoce (ERP) è risultato associato ad un aumentato rischio di VA e SCD⁵⁴⁷.

Prevenzione delle aritmie ventricolari nei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST

La riperfusione urgente rappresenta il trattamento primario^{292,548}, in quanto l'ischemia acuta induce lo sviluppo di aritmie. Per prevenire la comparsa di VA è raccomandata anche la terapia con beta-bloccanti^{3,549}. In un recente studio randomizzato in pazienti con STEMI, la somministrazione precoce di metoprololo per via endovenosa prima della procedura coronarica percutanea (PCI) è risultata associata ad una minore incidenza di aritmie nella fase acuta senza comportare un aumento degli eventi avversi⁵⁵⁰. Il trattamento profilattico con AAD non si è dimostrato utile e può persino rivelarsi nocivo³²². È fortemente raccomandata la correzione degli squilibri elettrolitici²⁸⁹.

Gestione della tachicardia ventricolare sostenuta e della fibrillazione ventricolare nei pazienti con sindrome coronarica acuta

Nei pazienti con SCA la cardioversione elettrica o la defibrillazione rappresentano l'intervento preferenziale per la soppressione in acuto delle VA (Figura 14)^{205,339}. In caso di TV sostenuta ricorrente, soprattutto se di natura polimorfa, o di FV ricorrente, indicative di riperfusione incompleta o di ischemia

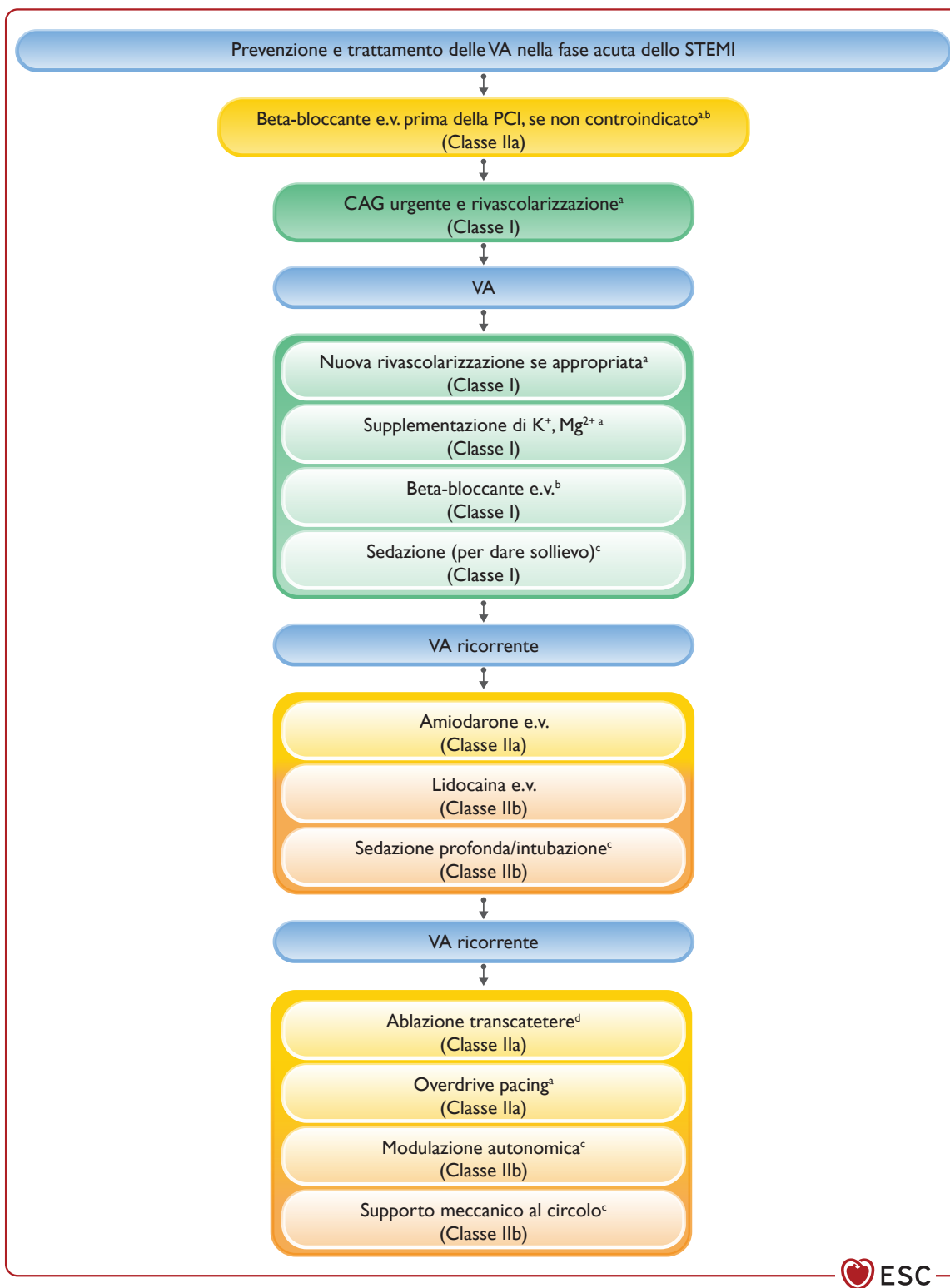


Figura 14. Algoritmo per la prevenzione e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

CAG, angiografia coronarica; PCI, procedura coronarica percutanea; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; VA, aritmia ventricolare.

^aLinee guida ESC 2017 per il trattamento dell'infarto miocardico acuto nei pazienti con sopraslivellamento del tratto ST alla presentazione³.

^bLa somministrazione endovenosa di beta-bloccanti deve essere evitata nei pazienti con ipotensione, scompenso cardiaco acuto, blocco atrio-ventricolare o bradicardia severa.

^cFlowchart per la gestione dello storm aritmico.

^dSe la stessa tipologia di complessi ventricolari prematuri innesca episodi ricorrenti di VA polimorfa.

acuta recidivante, è indicata la coronarografia immediata³. In caso di TVP ricorrente che degenera in FV si raccomanda la somministrazione di beta-bloccanti^{551,552}. Per prevenire gli episodi di TV o FV può essere utile anche la sedazione profonda⁵⁵³. L'amiodarone per via endovenosa deve essere preso in considerazione per la risoluzione in acuto delle VA ricorrenti emodinamicamente rilevanti, anche se esistono solamente pochi studi controllati sull'utilizzo dell'amiodarone nel contesto dello STEMI⁵⁵⁴ e le evidenze disponibili sono per lo più estrapolate da studi condotti in pazienti con OHCA⁵⁵⁵. Qualora il trattamento con beta-bloccanti e amiodarone non sia efficace, può essere presa in considerazione la lidocaina³²². In caso di SCA, non è raccomandato l'utilizzo di altri AAD^{549,556}. Nei pazienti emodinamicamente instabili con VA refrattaria può essere preso in considerazione il supporto meccanico al circolo^{336,557}. Per VA nel contesto di bradicardia relativa o correlata a pause, la stimolazione può rivelarsi efficace nel prevenire il re-innesco dell'aritmia.

Significato prognostico delle aritmie ventricolari precoci

Per VA precoce si intende l'insorgenza di TV/FV nelle 48h post-STEMI. Nell'era contemporanea della rivascolarizzazione mediante PCI, la maggior parte delle VA si sviluppano nelle prime 24h⁵⁵⁸. L'insorgenza precoce di VA precoce è risultata associata ad un rischio 6 volte superiore di mortalità intra-

ospedaliera, mentre non sembra avere un impatto significativo sulla prognosi a lungo termine^{543,559,560}. In uno studio prospettico di coorte, i pazienti che hanno sviluppato FV nella fase acuta dello STEMI hanno mostrato una bassa incidenza di SCD tardiva o comunque molto simile ai pazienti senza FV nel corso di 5 anni di osservazione⁵⁶⁰. Da sottolineare che nei pazienti con TV monomorfa precoce è stata registrata un'incidenza significativamente più elevata di interventi appropriati dell'ICD rispetto ai pazienti con FV precoce, che si è dimostrata predittore indipendente di mortalità durante il follow-up a lungo termine⁵⁶¹. Pertanto, il significato prognostico degli episodi di TV e FV che si verificano nella fase acuta di un IM può essere diverso. Non è ancora chiaro l'impatto sulla SCD tardiva delle VA che insorgono più tardivamente dopo la riperfusione (>48h).

In un recente studio di Podolecki et al.⁵⁵⁹, gli episodi di VA insorti più tardivamente dopo la riperfusione (>48h post-riperfusione) sono risultati fattore predittivo di mortalità per tutte le cause a lungo termine dopo STEMI, mentre gli episodi di VA insorti più precocemente post-riperfusione non hanno avuto alcun impatto sull'outcome a 5 anni. Sono necessari ulteriori studi per chiarire l'impatto sulla SCD delle VA che si verificano oltre le 48h post-STEMI nei pazienti contemporanei sottoposti a PCI in acuto.

Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con sindrome coronarica acuta e vasospasmo

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Trattamento delle VA nei pazienti con SCA		
In assenza di controindicazioni, il trattamento con beta-bloccanti e.v. è indicato nei pazienti con STEMI che sviluppano TVP/FV ^{551,552} .	I	B
Il trattamento con amiodarone e.v. deve essere preso in considerazione nei pazienti con TVP/FV ricorrente nella fase acuta di una SCA ^{552,554,555} .	IIa	C
La somministrazione e.v. di lidocaina può essere presa in considerazione nella fase acuta di una SCA per il trattamento di TVP/FV ricorrente refrattaria alla terapia con beta-bloccanti o amiodarone o quando l'amiodarone sia controindicato ⁵⁵⁴ .	IIb	C
Il trattamento profilattico con AAD (ad eccezione dei beta-bloccanti) non è raccomandato nei pazienti con SCA ³²² .	III	B
Vasospasmo		
Nei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso con vasospasmo coronarico deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD ⁵⁶²⁻⁵⁶⁴ .	IIa	C

AAD, farmaci antiaritmici; e.v., per via endovenosa; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; SCA, sindrome coronarica acuta; STEMI, infarto miocardico con soprallivellamento del tratto ST; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.1.1.1.2. Vasospasmo. Il vasospasmo coronarico può avere un ruolo importante nella patogenesi delle VA. I pazienti con angina variante sopravvissuti ad un arresto cardiaco hanno una prognosi a lungo termine peggiore rispetto ad altri pazienti con angina variante^{562,563}. In una recente survey europea multicentrica⁵⁶⁴, i pazienti con VA potenzialmente fatale secondaria a vasospasmo coronarico hanno mostrato un rischio più elevato di recidiva, specialmente se non adeguatamente trattati con terapia farmacologica. Mentre i calcio-antagonisti (CCB) sono efficaci nel sopprimere gli episodi aritmici, i beta-bloccanti possono innescare una VA. Poiché la terapia medica con più vasodilatatori può non essere sufficiente a conferire un'adeguata protezione, nei pazienti con angina variante sopravvissuti ad un arresto cardiaco improvviso deve essere preso in considerazione l'impianto concomitante di un ICD.

7.1.1.2. Fase precoce del post-infarto

Le prime settimane post-STEMI sono gravate dal rischio più elevato di morte per tutte le cause e di SCD, in particolare nei pazienti con ridotta FEVS^{565,566} ed è quindi indicato valutare la FEVS prima della dimissione^{567,568}. In due studi randomizzati (DINAMIT e IRIS) l'impianto profilattico di ICD nei primi 40 giorni post-IM non ha determinato una riduzione della mortalità nei pazienti post-IM con FEVS ridotta^{569,570} e, pertanto, non è raccomandato. Anche la valutazione precoce mediante ulteriori test non invasivi, a parte la misurazione della FEVS, non si è dimostrata utile per la stratificazione del rischio di SCD⁵⁷¹. Evidenze limitate indicano che la stratificazione del rischio mediante PES nella fase precoce del post-infarto potrebbe contribuire a identificare i pazienti ad alto rischio con FEVS ridotta⁵⁷², ma l'utilità di tale approccio non è stata ancora confermata in studi randomizzati. Lo studio randomizzato PROTECT-ICD (NCT03588286) attualmente in corso è mirato a valutare se la PES possa guidare la decisione sull'impianto di ICD nei pazienti con FEVS ridotta nella fase precoce post-STEMI.

Il rimodellamento inverso post-IM si associa ad un'incidenza significativamente più bassa di morte, SCA e altri

outcome clinici avversi^{573,574}. Di conseguenza, la valutazione ai fini dell'indicazione ad impianto profilattico di ICD, generalmente sulla base di ripetuti esami ecocardiografici, deve essere eseguita nella fase di rimodellamento post-infartuale trascorse le prime 6 settimane nei pazienti con FEVS pre-dimissione $\leq 40\%$, in quanto la rivalutazione della FEVS prima di 6 settimane post-infarto può non consentire di discriminare lo stunning miocardico dal rimodellamento.

Nella fase precoce del post-infarto, l'insorgenza di stormi aritmico e/o di episodi ricorrenti di TVP/FV conferisce un rischio immediato di potenziale letalità. In questo contesto, è importante escludere l'ischemia quale trigger aritmico. Quando il trattamento farmacologico non si riveli sufficiente nel sopprimere gli episodi aritmici, l'ablazione transcateretere è teoricamente efficace, specie se gli episodi sono di origine focale e sono innescati da PVC di analogia morfologia^{332,575}. In caso di TVP refrattaria alla terapia con beta-bloccanti e amiodarone, è stata riportata la soppressione mediante chinidina³²³.

Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stratificazione del rischio e per il trattamento delle aritmie ventricolari nella fase precoce del post-infarto

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Stratificazione del rischio		
La valutazione precoce (prima della dimissione) della FEVS è raccomandata in tutti i pazienti con IM acuto ^{567,568} .	I	B
Nei pazienti con FEVS $\leq 40\%$ pre-dimissione si raccomanda di rivalutare la FEVS 6-12 settimane post-IM per determinare l'eventuale necessità di impianto di ICD in prevenzione primaria ^{568,573,574} .	I	C
Trattamento delle VA		
L'ablazione transcateretere deve essere presa in considerazione nei pazienti con episodi ricorrenti di TVP/FV innescata da PVC di analogia morfologia e refrattaria alla terapia farmacologica o alla rivascularizzazione coronarica nella fase subacuta dell'IM ³³² .	Ila	C

FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; IM, infarto miocardico; PVC, complessi ventricolari prematuri; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.1.1.3. Malattia coronarica cronica

7.1.1.3.1. *Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con frazione di eiezione ridotta.* I pazienti con una FEVS $\leq 35\%$ 40 giorni post-STEMI (circa il 5%)⁵⁷⁶ sono a rischio di SCD. Pertanto, nei pazienti con FEVS $\leq 35\%$ e sintomi di scompenso cardiaco in classe NYHA II e III si raccomanda l'impianto di ICD in prevenzione primaria³⁵⁶. L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione anche nei pazienti asintomatici con una FEVS $\leq 30\%$ ³⁵⁴ tenuto conto che in questa popolazione quattro RCT hanno documentato una riduzione della mortalità³⁵³⁻³⁵⁶. Nei pazienti con CAD, FEVS ridotta ($\leq 40\%$) e TVNS asintomatica, l'inducibilità alla PES consente di identificare i pazienti che possono trarre beneficio dall'impianto di ICD, indipendentemente dalla classe NYHA³⁵⁵.

Dalla pubblicazione degli studi sopramenzionati, le strategie di rivascularizzazione precoce e i moderni farmaci per il trattamento dell'insufficienza cardiaca hanno portato ad una riduzione del rischio complessivo di SCD nei pazienti affetti da scompenso cardiaco⁵⁷⁷. Se da un lato è stata osservata una riduzione della mortalità totale, dall'altro la riduzione relativa conferita dalla terapia con ICD è rimasta stabile e pari al 27%, come confermato da due recenti ampi registri prospettici che hanno arruolato 2327 pazienti europei tra il 2014 e il 2018 (EU-CERT-ICD)³⁵⁷ e 2610 pazienti svedesi tra il 2000 e il 2016 (SwedeHF)³⁵⁸.

Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con malattia coronarica cronica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Stratificazione del rischio e prevenzione primaria della SCD		
La PES è indicata nei pazienti con sincope e pregresso STEMI nei quali la sincope rimane inspiegata dopo valutazione non invasiva ^{146,584} .	I	C
La terapia con ICD è raccomandata nei pazienti con CAD, scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA II-III) e FEVS $\leq 35\%$ nonostante ≥ 3 mesi di OMT ^{354,356} .	I	A
La terapia con ICD deve essere presa in considerazione nei pazienti con CAD, in classe NYHA I e FEVS $\leq 30\%$ nonostante ≥ 3 mesi di OMT ³⁵⁴ .	Ila	B
La terapia con ICD deve essere presa in considerazione nei pazienti con CAD, FEVS $\leq 40\%$ nonostante ≥ 3 mesi di OMT e TVNS che mostrano TVSM inducibile alla PES ³⁵⁵ .	Ila	B
Il trattamento profilattico con AAD, ad eccezione dei beta-bloccanti, non è raccomandato nei pazienti con CAD ^{556,578,579} .	III	A
Prevenzione secondaria della SCD e trattamento delle VA		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti senza ischemia in atto con FV documentata o TV emodinamicamente non tollerata insorte dopo oltre 48 h post-IM ³⁴⁹⁻³⁵¹ .	I	A
Nei pazienti con CAD e TVSM ricorrente sintomatica o ripetuti shock dell'ICD per TVSM nonostante terapia cronica con amiodarone è raccomandata l'ablazione transcateretere piuttosto che la titolazione della terapia con AAD ⁴⁷¹ .	I	B
Nei pazienti con CAD e TVSM ricorrente sintomatica o ripetuti shock dell'ICD per TVSM nonostante terapia beta-bloccante deve essere presa in considerazione l'aggiunta di amiodarone per via orale o la sostituzione del beta-bloccante con il sotalolo ^{318,581} .	Ila	B
Nei pazienti con CAD e TVSM emodinamicamente ben tollerata che presentano una FEVS $\geq 40\%$, in alternativa all'impianto di ICD deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere, da eseguire presso centri qualificati, a condizione che siano stati raggiunti gli endpoint prefissati ^{480,580} .	Ila	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con TVSM emodinamicamente tollerata e FEVS $\geq 40\%$ quando l'ablazione della TV non abbia avuto successo, non sia disponibile o sia rifiutata dal paziente.	IIa	C
L'ablazione transcateretere deve essere presa in considerazione nei pazienti con CAD e TVSM ricorrente sintomatica o con ripetuti shock dell'ICD per TVSM nonostante terapia con beta-bloccanti o sotalolo ⁷¹ .	IIa	C
Nei pazienti con CAD eleggibili ad impianto di ICD, l'ablazione transcateretere può essere presa in considerazione subito prima (o immediatamente dopo) l'impianto di ICD allo scopo di ridurre il conseguente burden di TV e prevenire l'erogazione degli shock dell'ICD ^{484,485,582,583} .	IIb	B

AAD, farmaci antiaritmici; CAD, malattia coronarica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; IM, infarto miocardico; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; PES, stimolazione elettrica programmata; SCD, morte cardiaca improvvisa; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; TV, tachicardia ventricolare; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cNon inducibilità della TV ed assenza di ritardo della conduzione all'elettrogramma.

7.1.1.3.2. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata. Non vi sono dati a supporto dell'impianto profilattico di ICD in prevenzione primaria nei pazienti con pregresso IM e FEVS lievemente ridotta o preservata. In questa popolazione di pazienti il potenziale substrato aritmico è estremamente variabile e sono attualmente in corso studi volti ad identificare quei soggetti a più alto rischio di SCD. La PES è raccomandata nei pazienti con pregresso infarto nei quali l'eziologia della sincope rimane indeterminata dopo la valutazione non invasiva (Figura 15)¹⁴⁶.

Nello studio PRESERVE-EF, 41 dei 575 pazienti post-infarto con una FEVS $\geq 40\%$ e un fattore di rischio all'ECG non invasivo a distanza di oltre 40 giorni dall'IM hanno mostrato TV/FV inducibile alla PES e sono stati sottoposti ad impianto di ICD¹⁵¹. Ad un follow-up di 32 mesi non sono stati registrati eventi di SCD e 9 dei 37 pazienti portatori di ICD hanno ricevuto appropriati interventi del dispositivo. Tuttavia, resta da definire il ruolo di un'appropriata terapia dell'ICD come surrogato di SCD nei pazienti con FEVS preservata e sono necessari studi randomizzati. Il trattamento profilattico con AAD, ad eccezione dei beta-bloccanti, non è indicato indipendentemente dai valori di FEVS^{556,578,579}.

7.1.1.3.3. Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa. I tre studi cardine sull'utilizzo dell'ICD in prevenzione secondaria hanno arruolato complessivamente 1866 pazienti tra il 1990 e il 1997³⁴⁹⁻³⁵¹. In una metanalisi di dati di pazienti individuali è stata evidenziata una riduzione della mortalità

del 28% (HR 0.72; IC 95% 0.60-0.87; $p=0.0006$) quasi interamente riconducibile ad una riduzione della morte aritmica nel gruppo ICD (HR 0.50; IC 95% 0.37-0.67; $p<0.0001$)³⁵² con un prolungamento della sopravvivenza di 4.4 mesi ad un follow-up medio di 6 anni. Circa l'80% della popolazione in studio era affetto da CAD. I pazienti con TVSM emodinamicamente ben tollerata sono stati esclusi dagli studi di prevenzione secondaria (Figura 16).

7.1.1.3.4. Gestione dei pazienti con tachicardia ventricolare emodinamicamente tollerata e frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata. Grazie a una maggiore conoscenza dei meccanismi della TV post-IM e al miglioramento delle tecniche di ablazione e di imaging, l'ablazione transcateretere è diventata un'opzione di trattamento per la TV emodinamicamente ben tollerata in pazienti selezionati post-IM con frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata, anche senza ICD di back-up. In uno studio retrospettivo monocentrico di piccole dimensioni condotto in pazienti con CAD, FEVS $>40\%$ e TV emodinamicamente tollerata sottoposti ad ablazione transcateretere come terapia di prima scelta⁵⁸⁰, la soppressione dell'aritmia è stata conseguita nel 90% delle TV cliniche e nel 58% di tutte le TV inducibili. Successivamente, il 42% dei pazienti è stato sottoposto ad impianto di ICD e, ad un follow-up medio di 3.8 anni, il 42% dei pazienti è deceduto indipendentemente dalla presenza o meno di ICD ($p=0.47$).

In uno studio retrospettivo multicentrico più ampio, 166 pazienti con FEVS $>30\%$ e TVSM ben tollerata trattati unicamente con ablazione transcateretere sono stati confrontati con un gruppo di controllo di 378 pazienti sottoposti ad impianto di ICD⁴⁸⁰. Dei 166 pazienti sottoposti ad ablazione come terapia di prima scelta, il 55% era affetto da CAD. La FEVS media era del 50% e, ad un follow-up medio di 32 mesi, non sono state riscontrate differenze nella mortalità totale tra i due gruppi (12%).

Questi dati stanno ad indicare che nei pazienti con frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata che presentano TVSM emodinamicamente tollerata deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD o l'intervento di ablazione presso centri specializzati. Da sottolineare che, per quanto tale popolazione venga solitamente sottoposta ad impianto di ICD, gli studi condotti in prevenzione secondaria non sono riusciti a dimostrare un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti con FEVS $\geq 35\%$ ³⁵². Anche se la TVSM è dovuta raramente ad ischemia e la sola rivascularizzazione non previene le recidive di TV, è comunque ragionevole escludere la presenza di CAD significativa o procedere al suo trattamento prima dell'ablazione transcateretere.

7.1.1.3.5. Gestione della tachicardia ventricolare ricorrente nei portatori di defibrillatore cardiaco impiantabile. Nei portatori di ICD che sviluppano episodi frequenti e sintomatici di TV deve essere istituita la terapia farmacologica con amiodarone o sotalolo^{318,581}. Nei pazienti con CAD già in trattamento con amiodarone che presentano TVSM recidivante è raccomandata l'ablazione transcateretere piuttosto che la titolazione della terapia con AAD. Nello studio VANISH, ad un follow-up medio di 28 mesi, l'incidenza dell'endpoint composito di morte, storm aritmico causato da TV ricorrente e interventi appropriati dell'ICD è risultata significativamente più bassa nel gruppo sottoposto ad

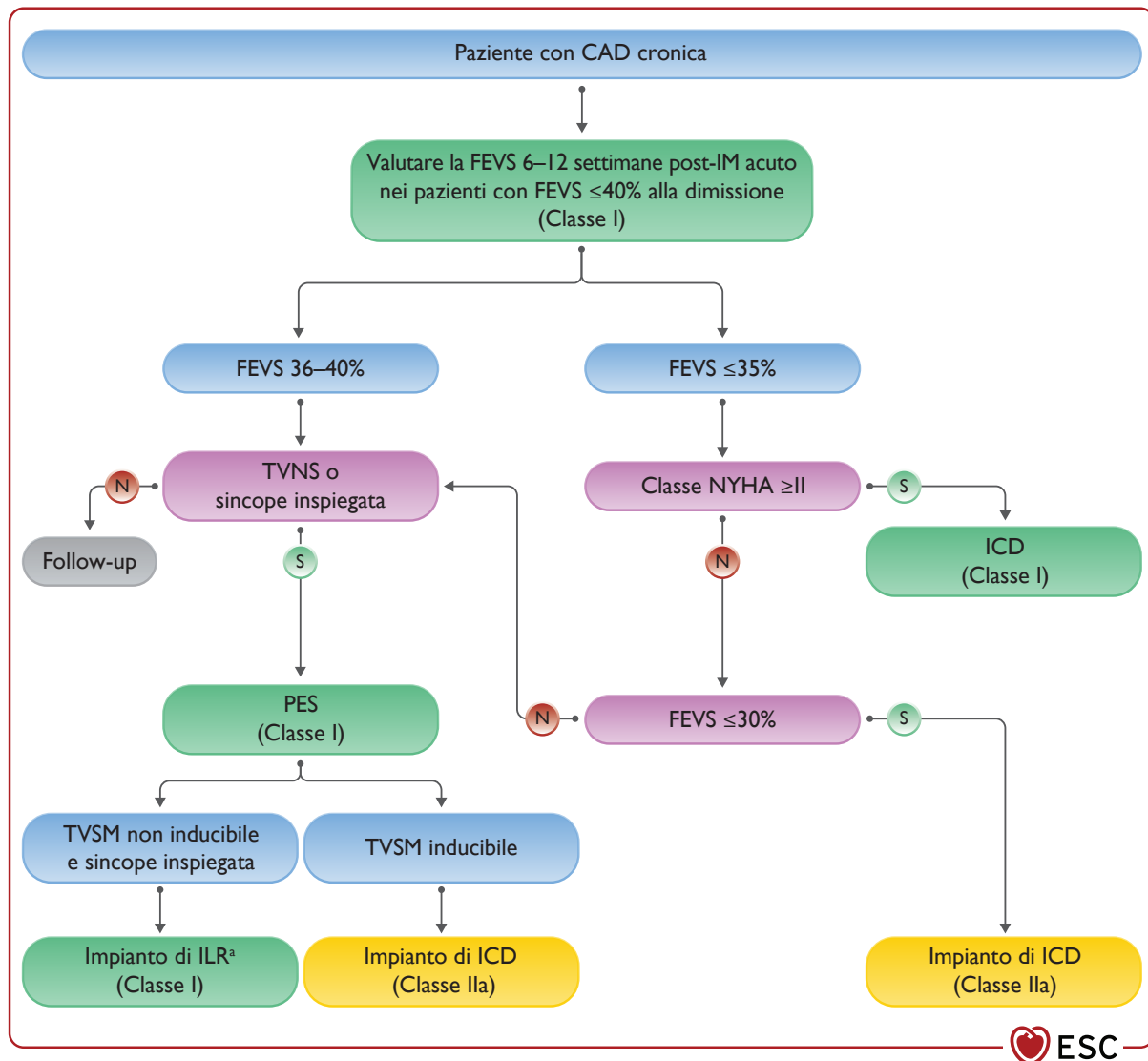


Figura 15. Algoritmo per la stratificazione del rischio e la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con malattia coronarica cronica.

CAD, malattia coronarica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; ILR, loop recorder impiantabile; IM, infarto miocardico; N, no; NYHA, New York Heart Association; PES, stimolazione elettrica programmata; S, si; SCD, morte cardiaca improvvisa; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa.

^aLinee guida ESC 2018 per la diagnosi e il trattamento della sincope¹.

ablazione rispetto al gruppo sottoposto a titolazione della terapia con amiodarone (59% vs 68.5%; HR 0.72; IC 95% 0.53-0.98; p=0.04)⁴⁷¹. Lo studio VANISH2 attualmente in corso (ClinicalTrials.gov NCT02830360) si prefigge di valutare se l’ablazione transcateretere come trattamento di prima scelta sia superiore alla terapia con AAD nei pazienti post-IM con TVSM.

L’ablazione preventiva della TV dopo un primo episodio documentato di TVSM, seguita da impianto di ICD, non è risultata associata ad una riduzione né della mortalità né delle ospedalizzazioni per aritmia o aggravamento dello scompenso cardiaco rispetto a una strategia di ablazione differita dopo il terzo shock erogato dall’ICD⁵⁸². Tuttavia, nei pazienti con un primo episodio di TV nei quali è indicata la terapia

con ICD, l’ablazione transcateretere eseguita immediatamente prima o subito dopo l’impianto di ICD può essere presa in considerazione per ridurre gli episodi di TV ed i successivi shock dell’ICD^{484,485,583}.

7.1.1.4. Anomalie coronariche

L’origine anomala delle arterie coronarie, sia di destra che di sinistra, dal seno opposto di Valsalva è associata a un aumentato rischio di SCD, soprattutto nei soggetti di età <35 anni durante o dopo esercizio fisico vigoroso⁵⁸⁵. L’origine anomala dell’arteria coronaria sinistra dall’aorta, sebbene meno frequente, è una forma di anomalia coronarica più infausta rispetto all’origine anomala dell’arteria coronaria destra. Altri fattori di rischio per SCD comprendono il decorso inte-

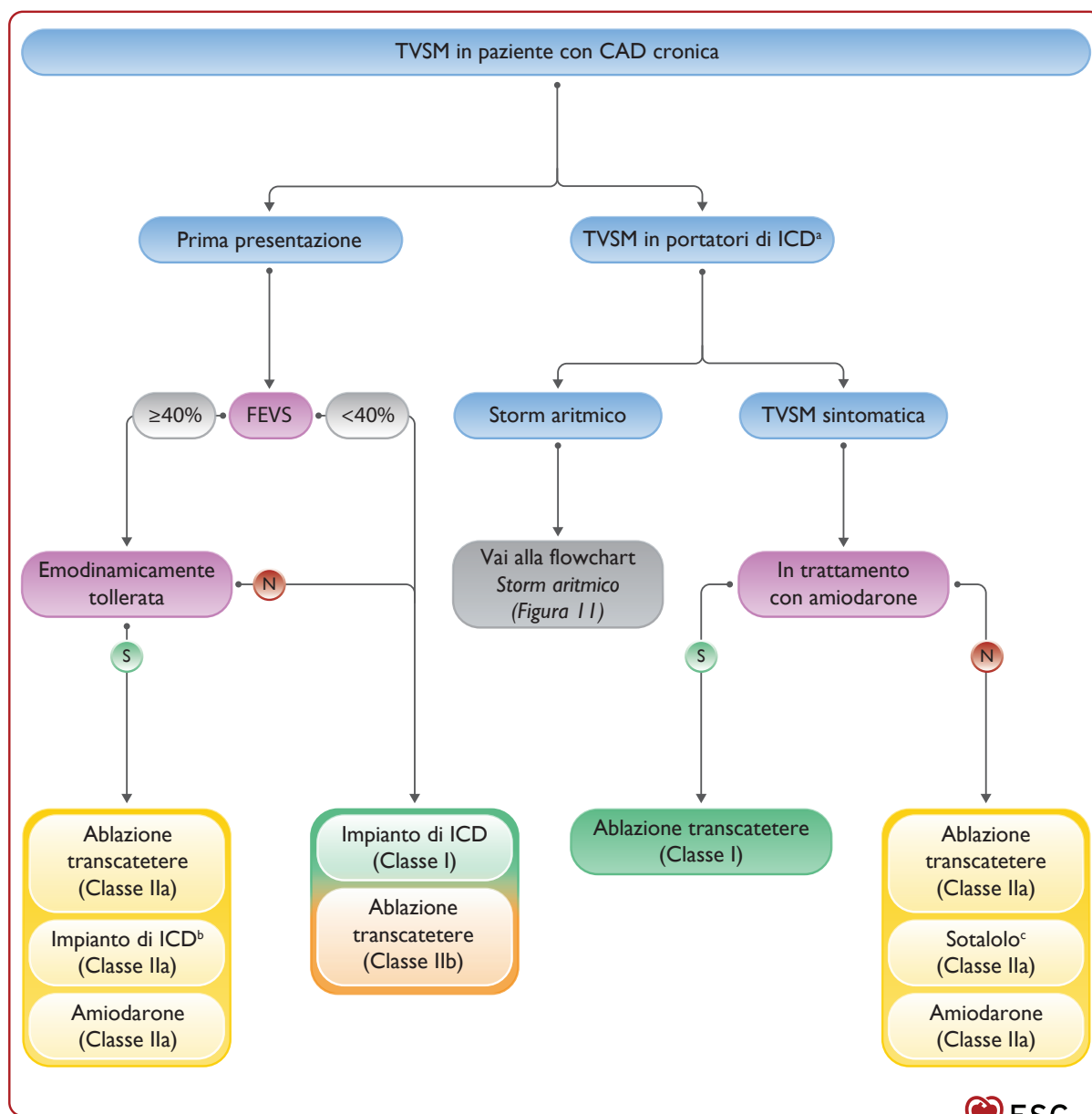


Figura 16. Algoritmo per la gestione della tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa nei pazienti con malattia coronarica cronica. CAD, malattia coronarica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; N, no; S, si; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa.
^aTachicardia ventricolare incessante nella zona monitorata: prendere in considerazione l’ablazione transcateretere.
^bQuando l’ablazione transcateretere non sia disponibile, non abbia successo o sia rifiutata dal paziente.
^cAllo scopo di ridurre gli interventi dell’ICD.

arterioso tra l’aorta e l’arteria polmonare, un ostio a forma “slit-like”, orifizio alto, origine ad angolo acuto e un decorso intramurale e relativa lunghezza^{585,586}. L’indicazione all’intervento chirurgico, specie nei pazienti asintomatici, si basa sul riscontro di un’anatomia ad alto rischio all’angio-tomografia

e sulla presenza di ischemia inducibile al test da sforzo utilizzando modalità di imaging avanzate⁵⁸⁶⁻⁵⁸⁸. L’imaging cardiaco da stress è indicato anche per valutare l’ischemia inducibile sotto sforzo dopo l’intervento chirurgico, soprattutto nei pazienti con arresto cardiaco rianimato⁵⁸⁸.

Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con anomalie coronariche

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Valutazione diagnostica		
L'imaging cardiaco da stress durante esercizio fisico è raccomandato in aggiunta al test cardiopolmonare da sforzo nei pazienti con origine anomala delle arterie coronarie con decorso interatriale allo scopo di confermare/escludere la presenza di ischemia miocardica ⁵⁸⁷ .	I	C
L'imaging cardiaco da stress durante esercizio fisico è raccomandato in aggiunta al test cardiopolmonare da sforzo dopo chirurgia nei pazienti con origine anomala dall'aorta di un'arteria coronaria e storia di arresto cardiaco rianimato.	I	C
Trattamento		
La chirurgia è raccomandata nei pazienti con origine anomala dall'aorta di un'arteria coronaria con pregresso arresto cardiaco, sincope verosimilmente imputabile a VA, o angina quando siano state escluse altre cause ^{585,586,588} .	I	C
La chirurgia deve essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici con origine anomala dall'aorta di un'arteria coronaria con evidenza di ischemia miocardica o origine anomala dall'aorta dell'arteria coronaria sinistra con anatomia ad alto rischio ^{c585,586,588} .	IIa	C

VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer anatomia ad alto rischio si intende un decorso interatriale, un ostio a forma "slit-like", orifizio alto, origine ad angolo acuto, e un decorso intramurale e relativa lunghezza.

7.1.2. Complessi ventricolari prematuri/tachicardia ventricolare di origine idiopatica e cardiomiopatia indotta da complessi ventricolari prematuri

7.1.2.1. Complessi ventricolari prematuril/tachicardia ventricolare di origine idiopatica

Gli episodi di PVC/TV che si verificano in assenza di SHD si definiscono di origine idiopatica (Figura 17). Nei pazienti con presunti PVC/TV di origine idiopatica in base ad anamnesi negativa e normale esame obiettivo, l'ECG a 12 derivazioni e l'ecocardiografia transtoracica costituiscono le due principali indagini diagnostiche da eseguire inizialmente per escludere la presenza di SHD sottostante. Il monitoraggio Holter ECG delle 24 h viene generalmente previsto per determinare il burden di PVC. È importante rilevare la presenza di PVC multiformi al monitoraggio ECG continuo e di minime alterazioni all'ECG o all'esame ecocardiografico⁵⁸⁹. Qualora la presentazione clinica o la valutazione iniziale con ECG ed ecocardiogramma non sia dirimente, per poter escludere forme particolari di SHD deve essere eseguita la RMC^{590,591}.

I pazienti con PVC/TV sintomatici o associati a deterioramento della funzione cardiaca devono essere sottoposti a trattamento. Il decorso clinico e la risposta ai vari trattamenti sono stati analizzati prevalentemente nei pazienti con PVC/TV ad origine dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra.

Per il trattamento degli episodi di PVC/TV di origine idiopatica sono stati utilizzati diversi farmaci e le relative raccomandazioni sono basate su casistiche di piccole dimensioni senza gruppo di controllo. I beta-bloccanti e i CCB sono stati i farmaci più studiati ed entrambi si sono dimostrati efficaci nel sopprimere le aritmie³⁰⁴. Esistono solo limitate evidenze a supporto del trattamento con flecainide⁵⁹². In caso di un elevato burden di PVC a frequenza cardiaca elevata o durante esercizio fisico devono essere preferiti i beta-bloccanti⁵⁹³, ma in assenza di tale correlazione la flecainide e i CCB sono risultati più efficaci nel sopprimere i PVC. I beta-bloccanti sono da preferire anche quando si sospetti un meccanismo di innesco di origine focale, mentre i CCB sono da preferire in caso di PVC/TV fascicolare. Seppur in assenza di dati, i betabloccanti ed i CCB sono considerati i farmaci di prima scelta per il trattamento di PVC ad origine al di fuori dell'RVOT o dai fascicoli di sinistra in quanto la flecainide può avere effetti collaterali proaritmici. L'amiodarone è associato a grave tossicità sistemica e deve essere somministrato unicamente quando l'ablazione o altri farmaci siano risultati inefficaci o siano controindicati⁵⁹⁴. Nella Tabella 9 sono riassunte le raccomandazioni per il trattamento con AAD degli episodi di PVC/TV di origine idiopatica e della cardiomiopatia indotta o esacerbata da PVC.

L'ablazione transcateretere di PVC/TV di natura idiopatica, in particolare quando ad origine dall'RVOT o fascicolare, ha un elevato tasso di successo e comporta rare complicanze⁵³⁵. In uno studio randomizzato che ha arruolato pazienti con PVC ad origine dall'RVOT, l'ablazione si è dimostrata superiore alla terapia con AAD nel terminare gli episodi aritmici senza differenze nell'incidenza di complicanze⁵⁹⁵. L'ablazione è quindi raccomandata come terapia di prima scelta per il trattamento di PVC/TV ad origine dall'RVOT o fascicolare. Esistono solamente pochi dati su altre forme di PVC/TV di origine idiopatica, per lo più limitati al successo dell'ablazione in fase acuta, che generalmente risulta inferiore e si associa più frequentemente a recidive rispetto agli episodi di PVC/TV ad origine dall'RVOT o fascicolare⁵⁴⁰. Inoltre, l'accesso e l'ablazione di determinati siti (es. seno di Valsalva, apice VS) possono comportare un rischio più elevato di complicanze procedurali. Pertanto, quando l'ECG a 12 derivazioni è fortemente suggestivo di PVC/TV ad origine non dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra, il livello di raccomandazione per l'ablazione è inferiore.

In linea generale, il trattamento della popolazione pediatrica è analogo a quello previsto per i soggetti adulti. Tuttavia, l'ablazione deve essere differita nei bambini piccoli o giovani a causa del rischio di complicanze e delle lesioni di ablazione relativamente ampie rispetto alle dimensioni del cuore^{596,597}. Sulla base di quanto riportato in alcuni casi clinici, il verapamil non è raccomandato come terapia di prima scelta nei bambini di età <1 anno in quanto si associa a ipotensione⁵⁴², anche se è da sottolineare che in tutti i casi documentati i pazienti presentavano insufficienza cardiaca, sintomi da sovradosaggio di verapamil o di altri AAD concomitanti al momento della somministrazione di verapamil⁵⁹⁸.

I pazienti possono manifestare frequenti episodi di PVC/TV asintomatici e solamente una minoranza di questi con oltre 1000 PVC al giorno sviluppa disfunzione ventricolare dopo

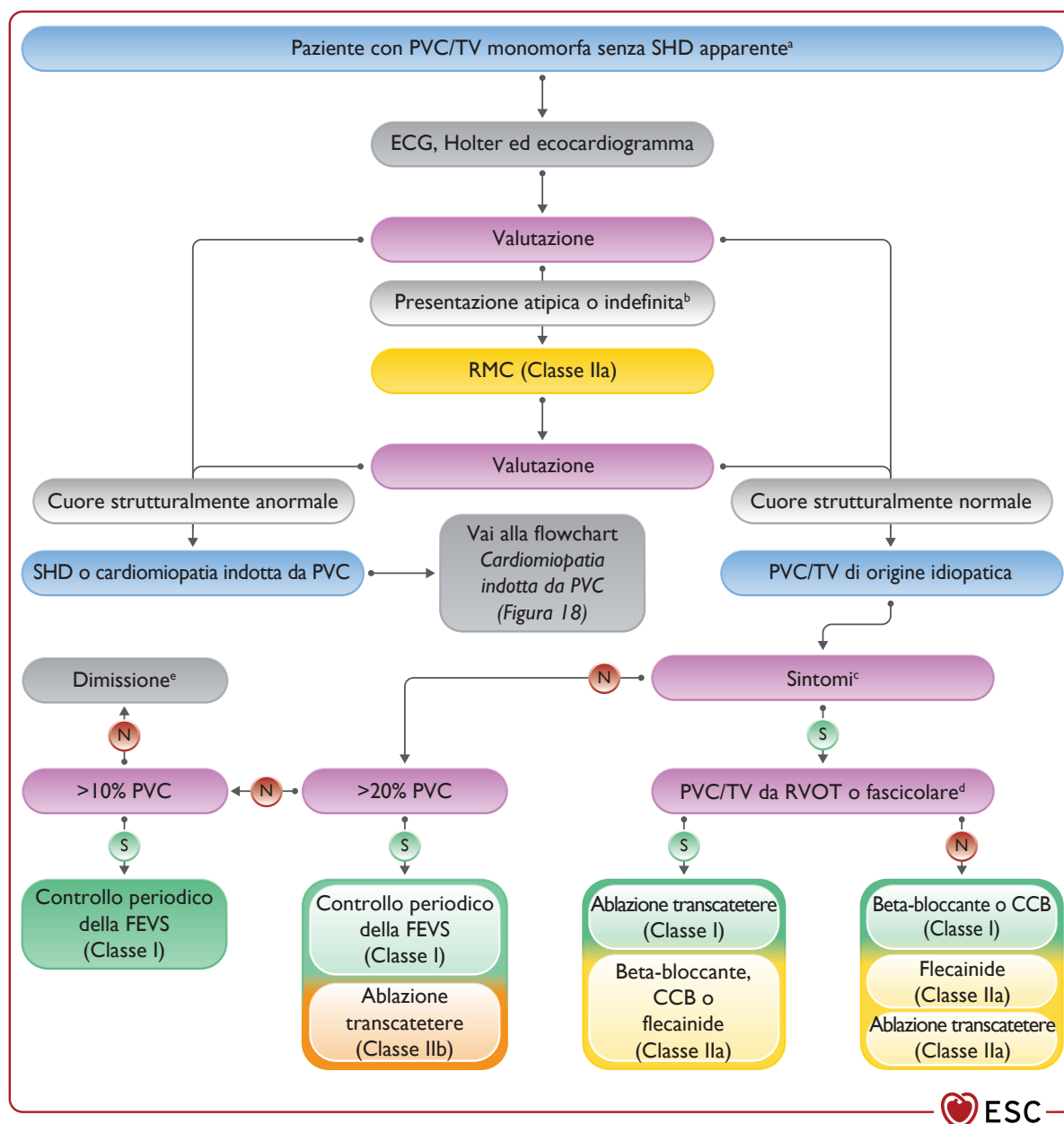


Figura 17. Algoritmo per la gestione dei complessi ventricolari prematuri e della tachicardia ventricolare di origine idiopatica nei pazienti senza cardiopatia strutturale apparente.

CCB, calcio-antagonista; ECG, elettrocardiogramma; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; N, no; PVC, complessi ventricolari prematuri; RBBB, blocco di branca destra; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; S, si; SHD, cardiopatia strutturale; TV, tachicardia ventricolare.

^aSenza SHD manifesta sta ad indicare l'assenza di anomalie significative all'esame obiettivo, all'ECG basale e all'ecocardiogramma.

^bPresentazione atipica: età avanzata, morfologia tipo RBBB, TV sostenuta monomorfa verosimilmente da rientro nodale.

^cI sintomi devono essere rilevanti e correlati a PVC/TV.

^dOrigine sospettata sulla base del reperto ECG o confermata allo studio elettrofisiologico.

^ePrendere in considerazione di rivalutare il paziente qualora presenti nuovi sintomi o variazioni delle condizioni cliniche.

5 anni di follow-up⁵⁹⁹. Un burden di PVC del 10% sembra essere la soglia minima che può portare alla comparsa di disfunzione VS e il rischio è più elevato se tale burden supera il 20%^{535,600,601}. In tale contesto è indicato quindi valutare periodicamente la FEVS. Ad oggi non esistono dati a supporto del beneficio derivante dal trattamento dell'aritmia nei pazienti asintomatici con funzione ventricolare preservata. Inoltre, il

burden di PVC spesso diminuisce spontaneamente nel tempo, in particolare nei bambini^{599,602}. In pazienti selezionati, ad esempio quelli che non desiderano sottoporsi a follow-up, può essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere. Nei pazienti con un burden di PVC <10% può essere opportuna una nuova valutazione qualora insorgano nuovi sintomi o si verifichi una variazione delle condizioni cliniche.

Tabella 9. Sintesi delle raccomandazioni per il trattamento di complessi ventricolari prematuri/tachicardia ventricolare frequenti di origine idiopatica o della cardiomiopatia indotta da complessi ventricolari prematuri.

	Ablazione	Beta-bloccante	CCB	Flecainide	Amiodarone
PVC/TV da RVOT o fascicolare: paziente sintomatico con normale funzione VS	Classe I	Classe IIa	Classe IIa	Classe IIa	Classe III
PVC/TV non da RVOT o fascicolare: paziente sintomatico con normale funzione VS	Classe IIa	Classe I	Classe I	Classe IIa	Classe III
PVC/TV da RVOT o fascicolare: paziente con disfunzione VS	Classe I	Classe IIa	Classe III	Classe IIa ^b	Classe IIa
PVC/TV non da RVOT o fascicolare: paziente con disfunzione VS	Classe I	Classe IIa	Classe III	Classe IIa ^b	Classe IIa
PVC: burden >20%, paziente asintomatico con normale funzione VS	Classe IIb				Classe III

CCB, calcio-antagonista; PVC, complessi ventricolari prematuri; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; TV, tachicardia ventricolare; VS, ventricolare sinistra. ^aCCB e.v. ^bSolamente in pazienti selezionati (disfunzione VS moderata).

Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con complessi ventricolari prematuri/tachicardia ventricolare di origine idiopatica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni generali		
Si raccomanda di valutare periodicamente la funzione ventricolare nei pazienti con un burden di PVC >10% che presentano una normale funzione ventricolare ^{602,603} .	I	C
Nei pazienti con PVC/TV ed una presentazione non chiaramente indicativa di un'origine idiopatica ^c deve essere preso in considerazione di eseguire una RMC anche se l'ecocardiogramma è normale ¹⁹⁵ .	IIa	C
Trattamento		
L'ablazione transcateretere è raccomandata come trattamento di prima scelta nei pazienti sintomatici con PVC/TV di natura idiopatica ad origine dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra ^{d535,595,596,604} .	I	B
I beta-bloccanti ed i CCB non diidropiridinici sono indicati nei pazienti sintomatici con PVC/TV di natura idiopatica ad origine non dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra ^{304,593} .	I	C
I beta-bloccanti, i CCB non diidropiridinici e la flecainide devono essere presi in considerazione quando l'ablazione transcateretere non sia disponibile, sia rifiutata dal paziente o sia particolarmente rischiosa nei pazienti sintomatici con PVC/TV di natura idiopatica ad origine dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra ^{304,592,593} .	IIa	B
L'ablazione transcateretere o la somministrazione di flecainide devono essere prese in considerazione nei pazienti sintomatici con PVC/TV di natura idiopatica ad origine non dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra ^{535,604,605} .	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'ablazione transcateretere può essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con PVC/TV di origine idiopatica che presentano ripetutamente un burden giornaliero di PVC >20% durante il follow-up ^{535,600,601} .	IIb	B
L'ablazione transcateretere non è raccomandata nei bambini di età <5 anni o di peso <10 kg a meno che la terapia medica precedente non abbia avuto successo o la TV sia emodinamicamente non tollerata ⁵⁹⁷ .	III	C
La somministrazione di amiodarone come trattamento di prima scelta non è raccomandata nei pazienti con TV/PVC di origine idiopatica ⁵⁹⁴ .	III	C
La somministrazione di verapamil non è raccomandata nei bambini con PVC/TV di età <1 anno, specialmente se presentano segni di insufficienza cardiaca o sono già in trattamento con altri AAD ⁶⁰⁶ .	III	C

AAD, farmaci antiaritmici; CCB, calcio-antagonisti; PVC, complessi ventricolari prematuri; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; TV, tachicardia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cFra cui età avanzata, morfologia a blocco di branca destra, TV sostenuta monomorfa verosimilmente dovuta ad un meccanismo di rientro.

^dLivello di evidenza C per gli episodi di PVC/TV ad origine dai fascicoli di sinistra.

7.1.2.2. Cardiomiopatia indotta/esacerbata da complessi ventricolari prematuri

Nei pazienti senza SHD è stata documentata l'importanza della cardiomiopatia indotta da PVC quale causa secondaria e reversibile di disfunzione VS^{607,608}. L'anamnesi clinica e familiare, l'ECG a 12 derivazioni, l'ECG Holter e l'ecocardiografia rappresentano i capisaldi della valutazione dei pazienti con sospetta cardiomiopatia indotta da PVC (Figura 18). In alcuni studi il burden di PVC è stato dimostrato essere il più forte fattore predittivo indipendente di cardiomiopatia PVC-indot-

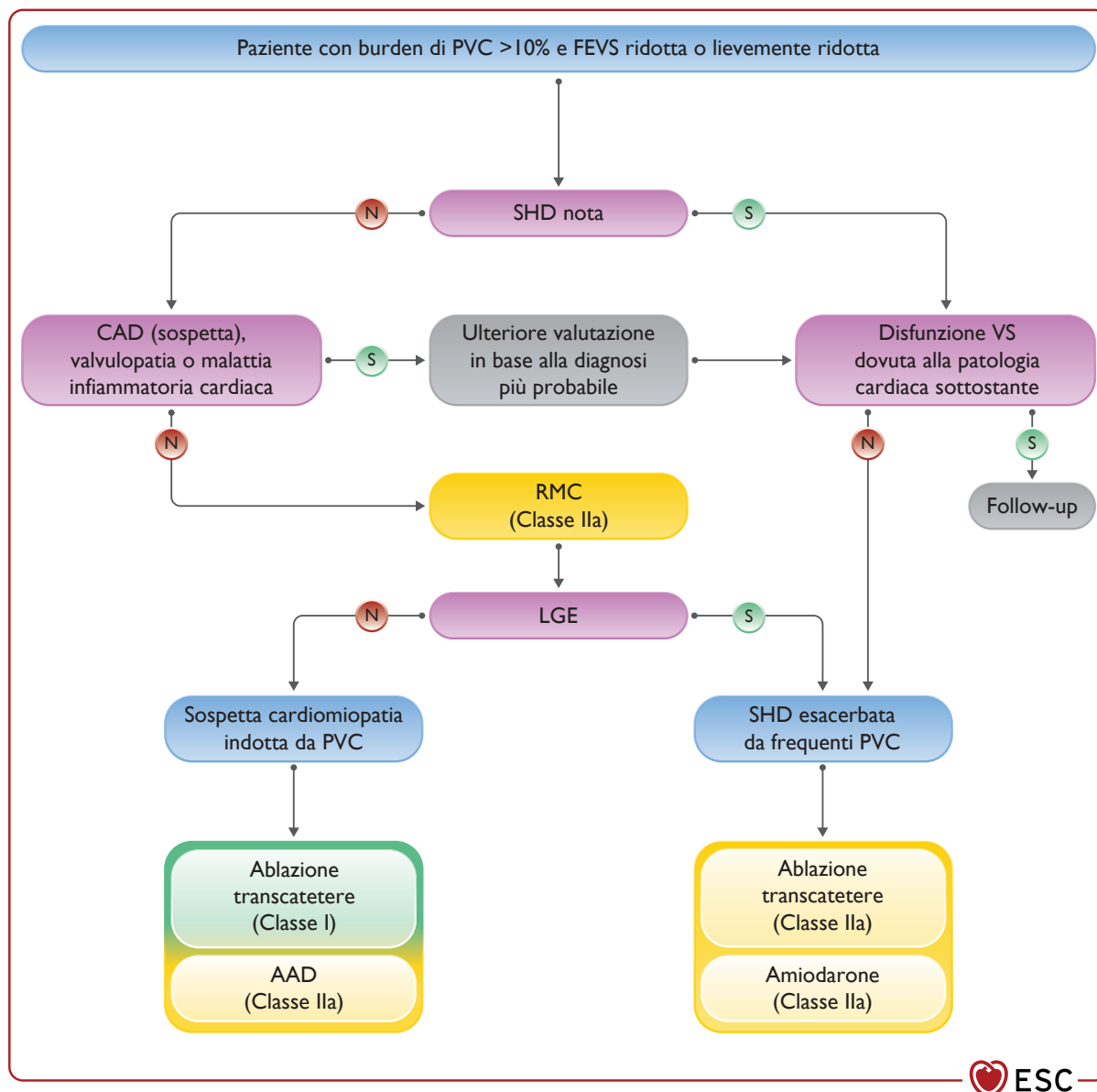


Figura 18. Algoritmo per la gestione dei pazienti con cardiomiopatia indotta o esacerbata da complessi ventricolari prematuri. AAD, farmaci antiaritmici; CAD, malattia coronarica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; LGE, captazione tardiva di gadolinio; N, no; PVC, complessi ventricolari prematuri; RMC, risonanza magnetica cardiaca; S, sì; SHD, cardiopatia strutturale; TV, tachicardia ventricolare; VS, ventricolare sinistra.

ta^{600,609-611}. In pazienti sottoposti ad un monitoraggio di 14 giorni sono state documentate fluttuazioni giornaliere del burden di PVC, ma la maggior parte dei dati si basa su registrazioni di 24h⁶¹¹. Un burden di PVC del 10% sembra essere la soglia minima che può favorire lo sviluppo di cardiomiopatia indotta da PVC e il rischio è più elevato se tale burden supera il 20%^{606,611}. Nei pazienti con un burden di PVC <10% devono essere sospettate altre eziologie della cardiomiopatia e devono essere eseguite ulteriori indagini diagnostiche. In questi pazienti deve essere ripetuto l'ECG Holter allo scopo di valutare le fluttuazioni del burden di PVC. I fattori predittivi di rimodellamento VS avverso nei pazienti con frequenti episodi di PVC comprendono la deviazione assiale superiore, l'origine

epicardica, la presenza di TVNS, un breve intervallo di accoppiamento e il sesso maschile^{535,611-613}.

Nei pazienti con SHD ripetuti episodi di PVC possono anche determinare un aggravamento della disfunzione VS sia come conseguenza diretta dei PVC, come nel caso di cardiomiopatia PVC-indotta, sia a causa all'effetto negativo sulla stimolazione biventricolare ottimale nei pazienti con CRT. Alcuni parametri come un ridotto diametro telediastolico VS e una durata intrinseca del QRS più breve possono teoricamente aiutare a distinguere la cardiomiopatia indotta da quella esacerbata da PVC⁶¹⁴. La RMC deve essere presa in considerazione nei pazienti con sospetta cardiomiopatia PVC-indotta allo scopo di escludere forme particolari di SHD^{590,615}. In un

Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti con cardiomiopatia indotta o esacerbata da complessi ventricolari prematuri

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Valutazione diagnostica		
Nei pazienti con una riduzione inspiegata della FE e un burden di PVC ≥10% deve essere presa in considerazione l'evenienza di cardiomiopatia indotta da PVC ^{600,609,610} .	IIa	C
Nei pazienti con sospetta cardiomiopatia indotta da PVC deve essere preso in considerazione di eseguire la RMC ^{590,615} .	IIa	B
Trattamento		
Nei pazienti con cardiomiopatia presumibilmente dovuta a PVC frequenti prevalentemente di tipo monomorfo è raccomandata l'ablazione transcateretere ^{535,600,609,612,617,618,620} .	I	C
Nei pazienti con cardiomiopatia presumibilmente dovuta a PVC frequenti prevalentemente di tipo monomorfo deve essere preso in considerazione il trattamento con AAD ^c quando l'ablazione transcateretere sia rifiutata dal paziente, sia ritenuta ad alto rischio o non abbia avuto successo ^{624,626} .	IIa	C
Nei pazienti con SHD che presentano cardiomiopatia presumibilmente dovuta a PVC frequenti prevalentemente di tipo monomorfo deve essere preso in considerazione il trattamento con AAD (amiodarone) o l'ablazione transcateretere ^{617,621,622,624} .	IIa	B
Nei pazienti che non rispondono alla CRT con PVC frequenti prevalentemente di tipo monomorfo che impediscono un'ottimale stimolazione biventricolare nonostante trattamento farmacologico deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere o la somministrazione di AAD ⁶²³ .	IIa	C

AAD, farmaci antiaritmici; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FE, frazione di eiezione; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; PVC, complessi ventricolari prematuri; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SHD, cardiopatia strutturale; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cLa flecainide unicamente in pazienti selezionati (portatori di ICD, disfunzione VS solo moderata).

paziente con frequenti PVC, la presenza di LGE è indicativa di SHD associata a PVC frequenti piuttosto che di cardiomiopatia PVC-indotta dove nella maggior parte dei casi non si rileva LGE. Tenuto conto che i PVC a morfologia tipo blocco di branca destra (BBD) sono più fortemente associati a LGE⁶¹⁶, in questi casi deve può rivelarsi particolarmente utile eseguire una RMC.

La diagnosi di cardiomiopatia indotta vs esacerbata da PVC può essere confermata unicamente in seguito al miglioramento o alla normalizzazione della FEVS (rimodellamento inverso) dopo soppressione dei PVC.

L'ablazione transcateretere dei PVC può essere molto efficace, con tassi di successo riportati pari al 75-90%, ed è ritenuta il trattamento preferenziale in caso di cardiomiopatia indotta da PVC^{535,600,609,610,612,617-620}. I fattori che possono influire sul successo dell'ablazione in acuto e sull'outcome clinico comprendono il sito di origine dei PVC (massimo per i PVC ad origine dal tratto di efflusso), la varietà delle morfologie dei PVC e l'assenza di LGE alla RMC^{535,610,614}. In presenza di SHD, l'ablazione transcateretere di frequenti PVC monomorfi si è dimostrata anche in grado di migliorare la FEVS nei pazienti coronaropatici o affetti da cardiomiopatia portatori o meno di dispositivi per la CRT^{609,617,621-623}. Analogamente, la terapia con AAD per la soppressione dei PVC si è dimostrata efficace nel migliorare la FEVS. In un RCT, l'amiodarone è risultato associato ad un tasso di soppressione dei PVC più elevato e ad un maggior miglioramento della FEVS rispetto al placebo⁶²⁴. Anche i farmaci bloccanti i canali del sodio sono efficaci nel terminare gli episodi di PVC⁶²⁵. In uno studio, la flecainide ha ridotto il burden di PVC dal 36% al 10% e ha determinato un miglioramento della FEVS dal 37% al 49%⁶²⁶. Se da un lato la flecainide ha un profilo di effetti avversi più favorevole per quanto riguarda la tossicità d'organo, dall'altro precedenti studi hanno riportato un aumento della mortalità nei pazienti con IM⁵⁵⁶. La flecainide può comunque essere presa in considerazione in pazienti selezionati con sospetta cardiomiopatia indotta o esacerbata da PVC, in particolare se portatori di ICD (Tabella 9).

È stata riportata una rara causa monogenica di cardiomiopatia indotta da PVC, costituita da contrazioni ectopiche multifocali premature correlate alle fibre di Purkinje e caratterizzata da un fenotipo di CMD, dalla presenza di numerosi PVC a morfologia tipo BBD e/o blocco di branca sinistra (BBS) e da un elevato rischio di SCD⁶²⁷. Le mutazioni patogene "gain of function" a carico del gene *SCN5A* che codifica per il canale del sodio sono responsabili dell'ipereccitabilità del sistema di Purkinje^{627,628}. Dati limitati indicano che i pazienti con contrazioni ectopiche multifocali premature correlate alle fibre di Purkinje non sono responsivi al trattamento con beta-bloccanti, ma possono in linea di massima trarre beneficio dalla terapia con flecainide, chinidina o amiodarone⁶²⁷⁻⁶³¹.

7.1.3. Cardiomiopatie

7.1.3.1. Cardiomiopatia dilatativa e cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa

La CMD è caratterizzata da dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro che si sviluppa in assenza di CAD o di alterate condizioni di carico⁶³². La reale prevalenza è difficile da stimare, ma secondo precedenti studi, è pari a 1 caso su 2700 individui⁶³³.

I dati storici in adulti con CMD indicano una mortalità del 20-25% a 1 anno e una sopravvivenza del 50% a 5 anni⁶³⁴. Recenti studi condotti in pazienti con CMD e scompenso cardiaco sistolico in OMT hanno riportato tassi di mortalità del 21-28% a 5 anni^{356,359}. La SCD si verifica nel 12% dei pazienti con CMD ed è tuttora responsabile del 25-35% di tutti i decessi^{359,634,635}.

Nei bambini, l'incidenza annuale di CMD è di 0.57 casi su 100 000⁶³⁶, con una prognosi sfavorevole e un'incidenza di trapianto cardiaco (HTX) o di morte correlata all'insufficienza cardiaca del 40% a 5 anni, ma a differenza degli adulti, l'incidenza di SCD è molto più bassa e si attesta al 2.4-3% a 5

anni secondo i dati di due ampi registri sulla cardiomiopatia in età pediatrica condotti negli Stati Uniti e in Australia^{637,638}.

Le cause di CMD possono essere genetiche o acquisite⁶³⁹. La predisposizione genetica può anche interagire con fattori estrinseci come nella cardiomiopatia peripartum (PPCM), alcolica o correlata alla chemioterapia⁶³⁹. Il fenotipo, in particolare nella CMD ad eziologia genetica, può variare nel tempo e/o può non rientrare nei criteri standard al momento della

manifestazione della malattia al punto che è stata proposta una nuova categoria denominata cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa (HNDCM)⁶³⁹.

7.1.3.1.1. *Valutazione diagnostica e stratificazione del rischio.* Nella Figura 19 è illustrato l'algoritmo per la stratificazione del rischio e la prevenzione primaria della SCD nei pazienti con DCM/HNDCM.

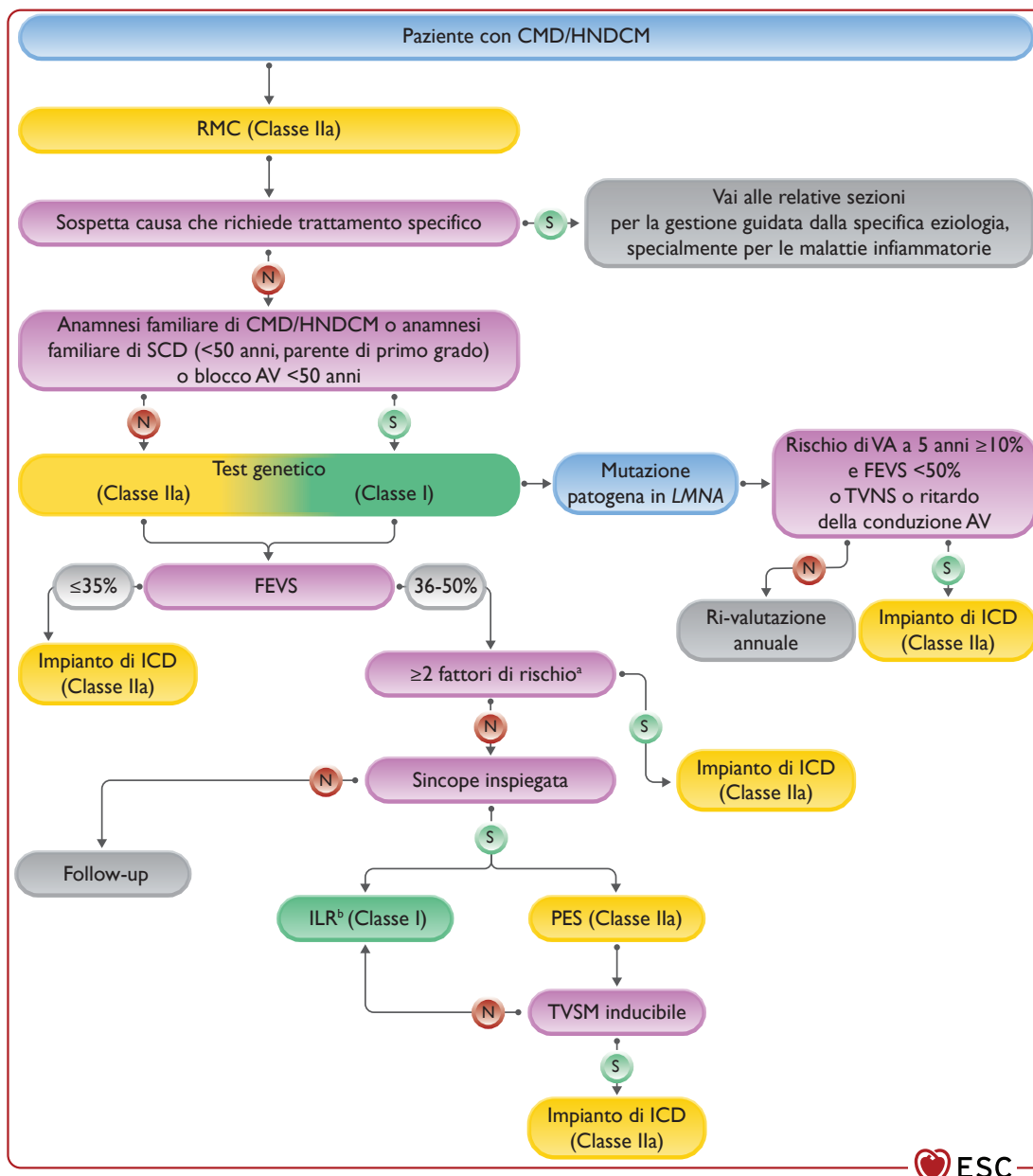


Figura 19. Algoritmo per la stratificazione del rischio e la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa/cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa.

AV, atrioventricolare; CMD, cardiomiopatia dilatativa; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HNDCM, cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; ILR, loop recorder impiantabile; N, no; PES, stimolazione elettrica programmata; RMC, risonanza magnetica cardiaca; S, sì; SCD, morte cardiaca improvvisa; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aFattori di rischio: sincope inspiegata, varianti patogene in PLN, FLNC e RBM20, captazione tardiva di gadolinio alla RMC, TVSM inducibile alla PES.

^bLinee guida ESC 2018 per la diagnosi e il trattamento della sincope¹.

Ai fini della stratificazione del rischio e del trattamento orientato dall'eziologia deve essere preso in considerazione un accurato work-up diagnostico, comprensivo di test genetico e RMC, per identificare la causa sottostante^{341,639}.

Il 25-55% dei pazienti con CMD presenta una mutazione patogena^{634,639,640}, generalmente a trasmissione autosomica dominante. Le mutazioni tronche nel gene della titina (*TTN*) sono quelle di più frequente riscontro, seguite da mutazione nel gene *LMNA*, mutazioni sarcomeriche e desmosomiali. Le mutazioni di alcuni geni come *LMNA*, *PLN*, *RBM20* e *FLNC* sono associate a un rischio più elevato di VA e SCD⁶⁴¹⁻⁶⁴⁵. Nei portatori di varianti desmosomiali o a carico del gene *LMNA* è stata riportata l'incidenza più elevata di VA/SCD, risultata in una casistica anche indipendente dai valori di FEVS⁶⁴⁵.

La resa diagnostica del test genetico è particolarmente elevata nei pazienti con CMD familiare o storia di SCD giovanile in un parente di primo grado. Inoltre, la CMD a carattere ereditario si riscontra più frequentemente nei pazienti giovani o con segni suggestivi di una specifica eziologia (es. conduzione AV prolungata nel caso di difetti nel gene *LMNA*) (Figura 20)^{634,639,640,646}. I parenti di primo grado di pazienti affetti da CMD/HNDCM devono essere sottoposti a valutazione diagnostica clinica, soprattutto in caso di sospetta causa ereditaria.

È tuttora problematico riuscire a differenziare i pazienti ad alto e basso rischio di SCD. Oltre ai valori di FEVS e alla classe NYHA^{357,359,635,647-650}, dati recenti indicano che sia il test genetico che la RMC possono essere d'aiuto ai fini della stratificazione del rischio. In una metanalisi di 29 studi con un numero complessivo di 2948 pazienti che ha indagato il ruolo della RMC nella CMD¹²⁹, la presenza di LGE è risultata significativamente associata all'endpoint aritmico, anche quando venivano inclusi solo gli studi che avevano eseguito l'analisi multivariata (HR 6.7; $p < 0.001$). Da sottolineare che l'associazione tra LGE ed endpoint aritmico si è mantenuta significativa anche nei pazienti con una FEVS media $> 35\%$. In maniera analoga, in un recente studio su 1020 pazienti consecutivi con CMD sottoposti a RMC, la presenza di LGE ed i valori di FEVS sono risultati entrambi marker di rischio per mortalità da ogni causa e cardiaca, ma solo la presenza di LGE si è dimostrata significativamente associata al rischio di SCD⁶⁵¹.

La stratificazione del rischio di SCD è stata perfezionata nel sottogruppo di pazienti con mutazioni del gene *LMNA*, che rappresentano il 5-10% di tutti i pazienti affetti da CMD. Le mutazioni del gene *LMNA* sono associate ad aritmie atriali e ventricolari precoci, a disturbi della conduzione prematuri, ad alto rischio di SCD e alla progressione dello scompenso cardiaco allo stadio terminale^{80,642,652,653}. In un registro multicentrico che ha incluso 269 portatori di questa mutazione genica, il riscontro di TVNS, una FEVS $< 45\%$ alla prima valutazione, il sesso maschile e la presenza di mutazioni non missenso sono emersi come fattori di rischio indipendenti per VA⁶⁵². Le VA si sono verificate solamente nei soggetti che presentavano almeno due di questi fattori di rischio. La stratificazione del rischio è stata successivamente validata esternamente⁶⁵³. In un altro studio su 589 portatori di una mutazione a carico del gene *LMNA* è stato identificato il blocco AV come ulteriore fattore predittivo. Recentemente è stato sviluppato un nuovo sistema per il calcolo del rischio (<https://lmna-riskvta.fr/>) che consente di stimare il rischio di VA potenzialmente fatali (C-index pari a 0.776 [IC 95% 0.711-0.842])⁸⁰. Nei pazienti con un rischio stimato $\geq 10\%$ a 5 anni e un fenotipo cardiaco clinicamente manifesto (TVNS, FEVS $< 50\%$ o ritardo della conduzio-

ne AV) deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD in prevenzione primaria per evitare un potenziale eccesso di impianti nei portatori di mutazione senza fenotipo cardiaco. Nei portatori di una mutazione del gene *LMNA* con fenotipo di CMD, l'esercizio fisico ad alta intensità è risultato associato ad un elevato rischio di SCD e di compromissione della FEVS e, pertanto, non è raccomandato^{654,655}.

Recentemente è stato proposto un score di rischio da adottare nei pazienti con CMD o ARVC correlate alla mutazione p.Arg14del nel gene *PLN*⁶⁵⁶, ma sono necessari studi di validazione prima di poterne raccomandare l'utilizzo nella pratica clinica.

Oltre al test genetico e alla RMC, sono stati suggeriti anche altri fattori predittivi di SCD, per lo più derivati da studi di coorte di piccole dimensioni, i cui risultati tuttavia sono stati replicati solo raramente. In caso di sincope inspiegata sono necessarie ulteriori indagini e la PES può contribuire a determinare la causa sottostante. I pazienti con CMD e ridotta FEVS che sono andati incontro a sincope inspiegata presentano un elevato rischio di eventi aritmici, analogo a quello dei pazienti con pregresso arresto cardiaco⁶⁵⁷ e indipendentemente dall'outcome della PES¹⁴⁸. Tuttavia, i dati ottenuti nei pazienti con CMD e una frazione di eiezione lievemente ridotta indicano un valore incrementale della PES. In una casistica di pazienti con CMD e FEVS $\geq 40\%$ colpiti da sincope inspiegata e sottoposti ad impianto di ICD dopo PES positiva, l'80% ha ricevuto un'appropriata terapia dell'ICD durante il follow-up e non si sono verificate VA sintomatiche o SCD nei pazienti con aritmia non inducibile¹⁴⁶.

7.1.3.1.2. Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa. Secondo quanto raccomandato dalle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico, i pazienti con CMD/HNDCM devono necessariamente essere in OMT³⁴² e devono essere sottoposti a valutazione della funzione cardiaca e delle condizioni cliniche dopo 3 mesi di OMT prima di procedere all'impianto di ICD in prevenzione primaria. La funzione VS è maggiormente suscettibile di miglioramento quando la CMD è dovuta a miocardite o a mutazioni del gene *TTN*.

L'efficacia della terapia con ICD in prevenzione primaria nei pazienti con CMD e HFrEF è stata valutata in sei RCT⁶³⁵.

Tra il 2002 e il 2005 sono stati pubblicati cinque studi (CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, COMPANION e SCD-HeFT), di cui i primi tre erano di dimensioni più piccole e hanno arruolato unicamente pazienti affetti da CMD, mentre gli studi SCD-HeFT e COMPANION erano di più ampie dimensioni e hanno arruolato pazienti affetti da CAD e CMD. Lo studio COMPANION inoltre differiva dagli altri studi in quanto ha confrontato il trattamento con CRT-defibrillatore, CRT-pacemaker e OMT. In una metanalisi dei cinque studi (1854 pazienti con CMD) è stata evidenziata una riduzione del 31% della mortalità per tutte le cause nei pazienti con ICD rispetto a quelli in terapia medica (RR 0.69; IC 95% 0.55-0.87; $p < 0.002$)⁶⁵⁸, effetto che persisteva anche dopo aver escluso lo studio COMPANION.

Più recentemente, nello studio DANISH, che ha arruolato 1116 pazienti sintomatici (in classe NYHA II o III) con scompenso cardiaco sistolico ad eziologia non ischemica (FEVS $\leq 35\%$) randomizzati a terapia con o senza ICD dopo OMT³⁵⁹, non è stata osservata alcuna riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario di morte per tutte le cause nei pazienti randomizzati a terapia con ICD (HR 0.87; IC 95% 0.68-1.12; $p = 0.28$), no-

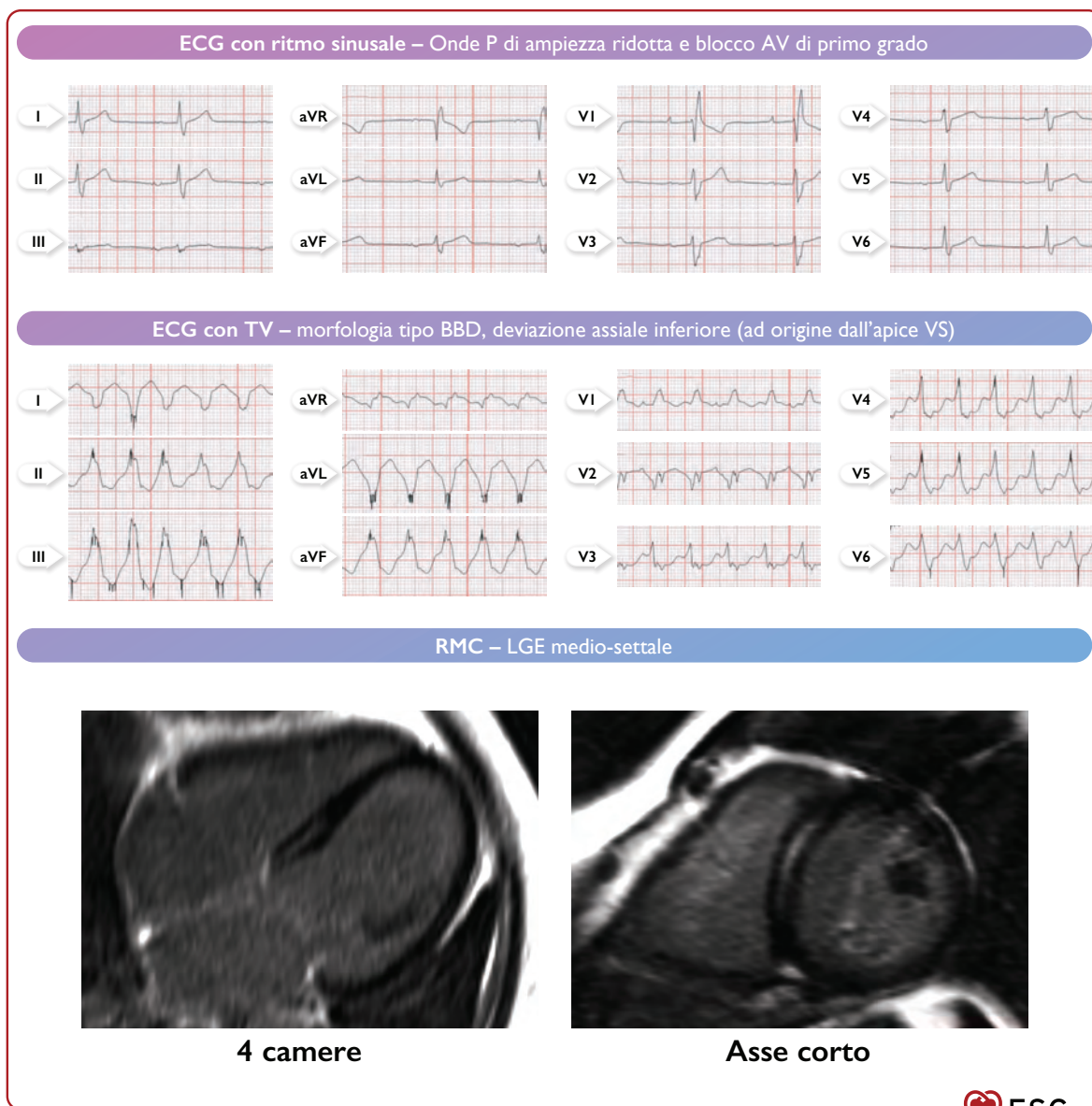


Figura 20. Tipiche caratteristiche della cardiomiopatia dilatativa associata ad aritmie ventricolari correlate a mutazioni del gene della lamina A/C. AV, atrioventricolare; BBD, blocco di branca destra; ECG, elettrocardiogramma; LGE, captazione tardiva di gadolinio; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TV, tachicardia ventricolare; VS, ventricolo sinistro.

nonostante una significativa riduzione della SCD nel gruppo ICD (HR 0.50; IC 95% 0.31-0.82; $p=0.005$). Tali risultati possono verosimilmente essere imputabili ad una bassa incidenza di SCD nello studio (4.3% nel gruppo ICD e 8.2% nel gruppo di controllo), all'eccellente terapia medica (oltre il 90% dei pazienti era in trattamento con ACE-inibitori e beta-bloccanti e più della metà con MRA) e all'elevata prevalenza di CRT (58%). In una metanalisi di tutti gli studi di prevenzione primaria è stata confermata una riduzione, seppure di minore entità, della mortalità totale nei pazienti in terapia con ICD (RR 0.76; IC 95% 0.65-0.91; $p=0.002$)⁶³⁵. In un'analisi di sensibilità, il beneficio conferito dalla terapia con ICD è risultato persistere anche dopo aver escluso ogni singolo studio dall'analisi dei dati aggregati.

I risultati dello studio DANISH sottolineano la necessità di perfezionare ulteriormente l'indicazione all'impianto di ICD in prevenzione primaria nei pazienti contemporanei con CMD, tenendo in considerazione l'età e le comorbidità⁶³⁵. In questo studio, l'impianto di ICD è risultato associato ad una significativa riduzione della mortalità nei pazienti più giovani³⁵⁹ e, in una successiva analisi dei dati⁶⁴⁷, è stata riportata un'associazione tra riduzione della mortalità per tutte le cause e impianto di ICD nei pazienti di età ≤ 70 anni (HR 0.70; IC 95% 0.51-0.96; $p=0.03$) ma non in quelli di età >70 anni.

Ad oggi mancano studi prospettici che abbiano valutato il beneficio derivante dalla terapia con ICD nei pazienti con CMD/HNDCM e disfunzione VS intermedia, ma con fattori di rischio che si sono dimostrati associati a VA e SCD (come la presenza di LGE alla RMC, mutazioni patogene nei geni *PLN*, *FLNC* e

RBM20, sincope inspiegata e TVSM inducibile)^{129,641,643,644,659-662}. Data la limitazione della FEVS come unico marker di rischio nella CMD/HNDCM, questo task force è concorde nel ritenere che in presenza di una combinazione di marker di rischio deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD.

7.1.3.1.3. *Prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa e gestione delle aritmie ventricolari.* In tre studi randomizzati (AVID, CASH e CIDS) di confronto tra terapia con ICD vs trattamento farmacologico in prevenzione secondaria nei pazienti con arresto cardiaco rianimato o TV non tollerata^{349,351,352} per un numero complessivo di 1963 pazienti, di cui solo 292 (14.8%) presentavano un'etiologia non ischemica, è stata dimostrata una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause nei pazienti con ICD, quasi interamente riconducibile ad una riduzione del 50% della morte aritmica³⁵². Nel sottogruppo di pazienti affetti da cardiomiopatia è stata osservata una tendenza analoga, anche se non significativa, di riduzione della mortalità³⁵². I pazienti con TV emodinamicamente tollerate sono sempre stati esclusi dagli RCT. Nei pazienti con CMD il substrato della TV è meno chiaramente definito e deve essere tenuta in considerazione la progressione della malattia. Pertanto, nonostante la mancanza di dati, questa task force è concorde nel ritenere che anche nei pazienti con CMD e TV emodinamicamente tollerata debba essere preso in considerazione l'impianto di ICD.

L'ottimizzazione della programmazione dell'ICD (vedi Sezione 6.2.3.1) consente di ridurre gli shock erogati in risposta agli episodi di TV, ma spesso si rende necessaria un'ulteriore terapia per prevenire gli episodi sintomatici di VA. Nello studio OPTIC, 412 pazienti sottoposti ad impianto di ICD nei primi 21 giorni dall'occorrenza di TV/FV sono stati randomizzati ad amiodarone più beta-bloccanti, sotalolo in monoterapia o beta-bloccanti in monoterapia. Il tasso di shock erogati dall'ICD ad 1 anno è stato rispettivamente del 10.3%, 24.3% e 38.5%. Nel considerare la maggiore efficacia del trattamento combinato con amiodarone e beta-bloccanti rispetto al sotalolo occorre tenere conto dell'incidenza più elevata di eventi avversi correlati ai farmaci a livello individuale³¹⁸. Per quanto siano disponibili solamente pochi dati, i farmaci bloccanti i canali del sodio possono verosimilmente contribuire a controllare le TV nei pazienti con SHD e rivelarsi utili nei portatori di ICD senza scompenso cardiaco avanzato. La maggior parte delle TVSM è dovuta a meccanismi di rientro correlati all'area cicatriziale che possono essere trattati mediante ablazione transcateretere. L'efficacia dell'ablazione in acuto è simile nel contesto della CAD e della CMD^{497,663}, ma l'incidenza di TV recidivante è generalmente più elevata nei pazienti con CMD (sopravvivenza libera da TV 40.5% nella CMD vs 57% nella CAD a 1 anno)⁴⁹⁷. In una coorte retrospettiva monocentrica di 282 pazienti trattati tra il 1999 e il 2014, dopo plurime procedure eseguite nel 36% dei pazienti, la libertà a lungo termine da episodi di TV è stata osservata nel 69% dei casi⁶⁶⁴.

Nel 27-30% delle procedure è necessaria l'ablazione epicardica^{497,664}. L'outcome è particolarmente sfavorevole e nei pazienti con mutazioni patogene (del gene *LMNA*) o con localizzazione intramurale profonda o anteroseptale del substrato possono essere necessarie strategie di "bail-out" (ablazione transcoronarica con etanolo, ablazione bipolare o chirurgica)^{499,665,666}. In considerazione della complessità della procedura ablativa, i pazienti con CMD devono quindi essere trattati solo presso centri specializzati.

Tabella 28 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa/cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Valutazione diagnostica e raccomandazioni generali		
Il test genetico (mirato almeno ai geni <i>LMNA</i> , <i>PLN</i> , <i>RBM20</i> e <i>FLNC</i>) è raccomandato nei pazienti con CMD/HNDCM e ritardo della conduzione AV di età <50 anni o con storia familiare di CMD/HNDCM o di SCD giovanile (<50 anni) in un parente di primo grado ⁶⁴¹⁻⁶⁴⁵ .	I	B
La RMC con LGE deve essere presa in considerazione nei pazienti con CMD/HNDCM per valutare l'etiologia e il rischio di VA/SCD ^{129,651,667} .	Ila	B
Il test genetico (mirato almeno ai geni <i>LMNA</i> , <i>PLN</i> , <i>RBM20</i> e <i>FLNC</i>) deve essere preso in considerazione per la stratificazione del rischio nei pazienti con CMD/HNDCM apparentemente sporadica in età giovanile o con segni suggestivi di un'etiologia ereditaria ⁶⁴¹⁻⁶⁴⁵ .	Ila	C
Nei pazienti con CMD/HNDCM e una mutazione del gene <i>LMNA</i> non è raccomandata la partecipazione ad attività fisica di alta intensità, né ad attività sportiva agonistica ⁶⁵⁵ .	III	C
Stratificazione del rischio e prevenzione primaria della SCD		
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con CMD/HNDCM che presentano scompenso cardiaco sintomatico (in classe NYHA II-III) e FEVS ≤35% dopo ≥3 mesi di OMT ^{357,359,635,650} .	Ila	A
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei con CMD/HNDCM con una mutazione patogena del gene <i>LMNA</i> che presentano un rischio stimato di VA potenzialmente fatale ≥10% a 5 anni ^c e concomitante TVNS o FEVS <50% o ritardo della conduzione AV ^{80,652,653} .	Ila	B
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con CMD/HNDCM che presentano una FEVS <50% e ≥2 fattori di rischio (sincope, LGE alla RMC, TVSM inducibile alla PES, mutazione patogena a carico dei geni <i>LMNA</i> ^d , <i>PLN</i> , <i>FLNC</i> e <i>RBM20</i>).	Ila	C
Lo studio elettrofisiologico deve essere preso in considerazione nei pazienti con CMD/HNDCM quando la sincope rimane inspiegata dopo valutazione non invasiva ^{661,668} .	Ila	C
Prevenzione secondaria della SCD e trattamento delle VA		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con CMD/HNDCM sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso dovuto a TV/FV o che presentano TVSM emodinamicamente non tollerata ^{349,351,352} .	I	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'ablazione transcateretere, da eseguirsi presso centri specializzati, deve essere presa in considerazione nei pazienti con CMD/HNDCM che presentano TVSM sintomatica ricorrente o ricevono ripetuti interventi dell'ICD per TVSM nei quali la terapia con AAD è inefficace, controindicata o non tollerata ^{481,497,664,669} .	Ila	C
La somministrazione aggiuntiva di amiodarone per via orale o la sostituzione della terapia beta-bloccante con sotalolo deve essere presa in considerazione nei pazienti con CMD/HNDCM portatori di ICD che presentano ricorrenti episodi sintomatici di VA nonostante programmazione ottimale del dispositivo e trattamento con beta-bloccanti ³¹⁸ .	Ila	B
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con CMD/HNDCM e TVSM emodinamicamente tollerata.	Ila	C
Gestione dei parenti dei pazienti o delle vittime di SCD con CMD/HNDCM		
Nei parenti di primo grado dei pazienti con CMD/HNDCM si raccomanda di eseguire un ECG o un ecocardiogramma quando: <ul style="list-style-type: none"> il paziente indice ha ricevuto la diagnosi prima dei 50 anni di età o presenta caratteristiche cliniche indicative di una causa ereditaria, o in presenza di anamnesi familiare di CMD/HNDCM o morte improvvisa precoce inattesa⁶⁴⁶. 	I	C
Nei parenti di primo grado dei pazienti con CMD/HNDCM apparentemente sporadica può essere preso in considerazione di eseguire un ECG e un ecocardiogramma ⁶⁴⁶ .	Ilb	C

AA, farmaci antiaritmici; AV, atrioventricolare; CMD, cardiomiopatia dilatativa; ECG, elettrocardiogramma; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FV, fibrillazione ventricolare; HNDCM, cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LGE, captazione tardiva di gadolinio; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; PES, stimolazione elettrica programmata; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCD, morte cardiaca improvvisa; TV, tachicardia ventricolare; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cIn base al sistema per il calcolo del rischio <https://lmna-risk-vta.fr/>.

^dVedi le raccomandazioni specifiche per LMNA.

7.1.3.2. Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

L'ARVC è una malattia ereditaria caratterizzata dalla sostituzione dei cardiomiociti con tessuto fibro-adiposo⁶⁷⁰. La ARVC ha una prevalenza variabile da 1/1000 a 1/5000 soggetti, con una predominanza nei probandi di sesso maschile⁶⁷¹. I pazienti con SCD/FV alla prima presentazione sono generalmente più giovani (età mediana 23 anni [range 13-57]) rispetto a quelli che manifestano una TVSM (età mediana 36 anni [range 14-78])⁶⁷².

La ARVC è causata da mutazioni patogene nei geni che codificano per le proteine desmosomiali, ma talvolta possono

essere coinvolti difetti genetici di proteine non desmosomiali. È indicato il test genetico e l'identificazione di una mutazione (rilevabile nel 73% dei probandi) rappresenta un criterio maggiore per la diagnosi^{116,671}. Eterozigotà composita e mutazioni digeniche si riscontrano nel 4-16% dei pazienti e comportano un rischio più elevato di VA in età giovanile^{672,673}. La penetranza della malattia nei parenti di primo grado è del 28-58%^{674,675} e, pertanto, devono essere sottoposti a valutazione clinica periodica.

La ARVC è caratterizzata da un coinvolgimento predominante del ventricolo destro. I criteri diagnostici della task force internazionale modificati nel 2010 si basano su una strategia multiparametrica¹¹⁶ (Figura 21). Non è prevista la caratterizzazione tissutale mediante RMC, anche se si osserva frequentemente infiltrazione adiposa del ventricolo destro e LGE nel ventricolo sinistro (rispettivamente nel 29-53% e nel 35.5-45% dei probandi) che possono essere presenti ancor prima che i pazienti soddisfino i principali criteri di imaging della task force⁶⁷⁶⁻⁶⁷⁸. Per migliorare l'accuratezza della RMC nella diagnosi di ARVC è stato proposto di considerare la presenza di alterazioni della cinesia parietale così come di anomalie del segnale pre/post-contrasto⁶⁷⁹. Nei pazienti con ARVC, l'identificazione del coinvolgimento biventricolare a dominanza sinistra^{680,681} ha portato recentemente a suggerire la definizione di "cardiomiopatia aritmogena"⁶⁸².

La restrizione all'esercizio fisico ad alta intensità è ritenuta uno strumento preventivo nei pazienti con ARVC clinicamente documentata per ridurre il rischio di VA e la progressione della malattia⁶⁸³⁻⁶⁸⁵. Se la restrizione sportiva abbia effetti positivi su tutti i portatori di mutazioni senza manifestazione della malattia non è stato oggetto di valutazione in coorti prospettiche, ma comunque sembra ragionevole astenersi dal praticare attività agonistica ad alta intensità^{686,687}. La SCD e le VA si verificano in maniera sproporzionata durante attività fisica nei pazienti affetti, e l'infusione di isoproterenolo ad alte dosi può indurre lo sviluppo di TVP in oltre il 90% dei pazienti con ARVC, confermando il ruolo pro-aritmico della stimolazione simpatica^{152,688,689}. Resta tuttavia da chiarire se i beta-bloccanti siano efficaci nel prevenire l'insorgenza di VA spontanea. Alcuni dati depongono per un effetto potenzialmente benefico dell'atenololo⁶⁹⁰.

7.1.3.2.1. Stratificazione del rischio. Il 4.6-6.1% dei pazienti con ARVC non sottoposti ad impianto di ICD è colpito da arresto cardiaco ed il 23% sviluppa una TVSM non fatale nel corso di un follow-up medio di 8-11 anni⁶⁹¹⁻⁶⁹⁴. Se una TVSM sia potenzialmente fatale in acuto dipende dalla durata del ciclo di TV, dalla funzione cardiaca e dalle circostanze in cui si verifica l'aritmia. Nei pazienti con ARVC accertata/probabile ritenuti ad alto rischio di VA, il 23-48% riceve un intervento appropriato dell'ICD durante un follow-up medio di 4.7 anni. Nel 16-19% dei casi, l'intervento dell'ICD è innescato da una TV a rapida frequenza (≥ 250 b/min) o da una FV e tale evidenza è considerata quale surrogato di un evento potenzialmente fatale⁶⁹⁵⁻⁶⁹⁸. In un'ampia coorte di 864 pazienti con ARVC (di cui il 38.8% con pregressa VA), il 43% è andato incontro a TV/FV ad un follow-up mediano di 5.75 anni, ma solamente il 10.8% ha manifestato un evento potenzialmente fatale. Pertanto, in 3 pazienti su 4 con ARVC, la terapia con ICD risulta appropriata anche se non può essere salvavita in acuto. Questo aspetto è rilevante dato che gli algoritmi

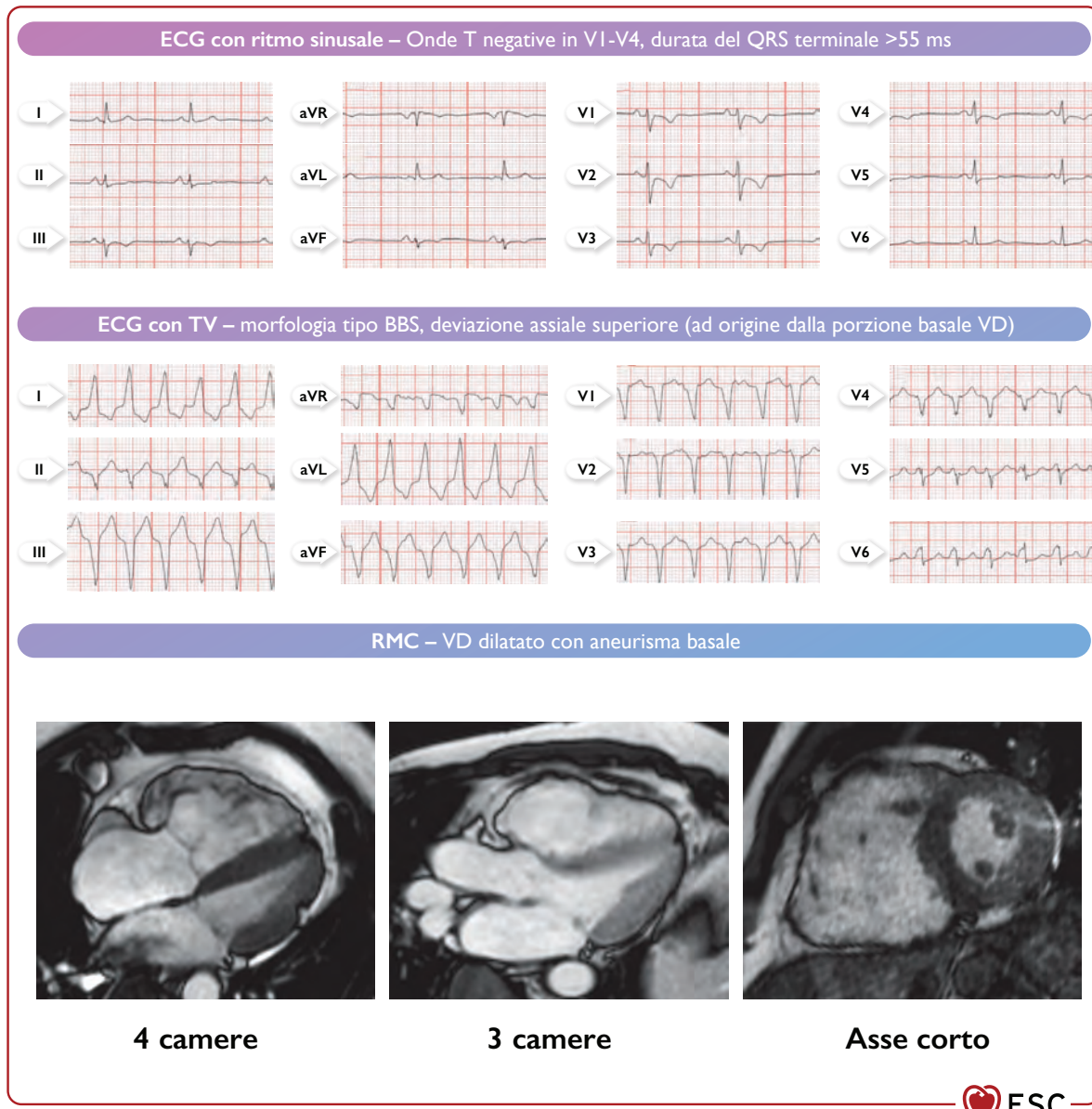


Figura 21. Tipiche caratteristiche della cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro associata ad aritmie ventricolari. BBS, blocco di branca sinistra; ECG, elettrocardiogramma; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TV, tachicardia ventricolare; VD, ventricolo destro.

ed i modelli per la stima del rischio sono basati su endpoint aritmici combinati, che si traducono spesso nell'indicazione all'impianto di ICD per prevenire la SCD. Ciò è particolarmente importante per i giovani pazienti con ARVC che presentano un rischio di complicanze correlate all'ICD durante l'intero corso della vita^{695,699}.

Non esistono studi randomizzati che abbiano valutato la terapia con ICD in prevenzione secondaria, ma l'elevata incidenza di shock appropriati innescati da episodi a rapida frequenza di TV/FV in pazienti sottoposti ad impianto dopo arresto cardiaco o con TV emodinamicamente non tollerata depone fortemente a favore della terapia con ICD ai fini di un miglioramento della sopravvivenza⁷⁰⁰. Nei pazienti con TV emodinamicamente tollerata, invece, resta ancora da definire chiaramente se l'impianto di ICD sia efficace nel

prolungare la sopravvivenza^{691,700-702}. L'identificazione dei pazienti affetti da ARVC a rischio di SCD risulta difficile ed esistono solamente poche evidenze sui fattori di rischio per VA potenzialmente fatali. Nella maggior parte delle casistiche di pazienti con diagnosi accertata di ARVC, la sincope aritmica è risultata un fattore predittivo di eventi successivi (HR aggregato 3.67; IC 95% 2.75-4.9)^{81,696,701,703} e in questi pazienti deve essere presa in considerazione la terapia con ICD. La disfunzione VD o VS è risultata associata a un rischio aritmico più elevato^{675,704}. Seppure sia difficile stabilire dei valori cut-off, nei pazienti con disfunzione VD severa (variazione dell'area frazionale del ventricolo destro $\leq 17\%$ o frazione di eiezione VD $\leq 35\%$) deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD. Allo stesso modo, nei pazienti con ARVC che presentano un coinvolgimento significativo

del ventricolo sinistro (FEVS $\leq 35\%$) devono essere adottate le attuali raccomandazioni per l'impianto di ICD previste per la CMD. Esistono dati contrastanti sul valore della TVNS quale fattore predittivo indipendente di successivi episodi di aritmie sostenute^{695,696,701}, così come resta da definire il ruolo della PES nella stratificazione del rischio, in particolare nei pazienti asintomatici^{695,696,705}. In una casistica che ha incluso prevalentemente pazienti sintomatici, sia gli episodi di TVNS che una PES positiva sono risultati fattori predittivi indipendenti di eventi aritmici, mentre in altri studi è stata riportata una limitata accuratezza diagnostica⁶⁹⁶. La predizione del rischio basata su un singolo parametro non tiene conto del potenziale effetto combinato e delle interazioni di vari fattori. Pertanto, seppur in mancanza di dati a supporto, questa task force ritiene che nei pazienti sintomatici con ARVC e moderata disfunzione VD (<40%) e/o VS (<45%) che presentano sia TVNS che TVSM inducibile alla PES deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD⁷⁰⁶. Recentemente è stato sviluppato un modello di rischio per la stima di qualsiasi forma di VA sostenuta, che è validato internamente su 528 pazienti con ARVC accertata senza pregressa VA (C-index 0.77), nel quale sono incluse le seguenti variabili: età, sesso, sincope aritmica, TVNS, burden di PVC, derivazioni con inversione dell'onda T e frazione di eiezione VD⁸¹. Inoltre, è stato promosso un modello predittivo specifico per le VA potenzialmente fatali basato su 864 pazienti con ARVC, con fattori predittivi che comprendevano: sesso maschile, età, numero di PVC nelle 24 h e derivazioni con inversione dell'onda T (C-index 0.74)⁷⁰². Tuttavia, sono necessari studi di validazione prima che questi modelli di rischio possano essere raccomandati per uso clinico.

7.1.3.2.2. Trattamento. Il 97.4% di tutti gli episodi di VA nei pazienti con ARVC portatori di ICD sono costituiti da TVSM. Gli elevatissimi tassi di soppressione mediante ATP (il 92% di tutti gli episodi), indipendentemente dalla lunghezza del ciclo di TV, fanno sì che i dispositivi dotati di ATP siano fortemente raccomandati⁶⁹⁸. Gli S-ICD riducono le complicanze correlate agli elettrocatereteri e si sono dimostrati efficaci nel terminare gli episodi di VA in piccole coorti di pazienti con ARVC durante un follow-up a breve termine⁷⁰⁷.

Spesso si rendono necessari ulteriori trattamenti per sopprimere gli episodi di VA. I beta-bloccanti sono raccomandati come terapia di prima scelta nei pazienti sintomatici, anche se mancano dati clinici a supporto di tale opzione.

I dati sugli AAD nella prevenzione delle recidive di TV sono derivati unicamente da studi osservazionali e registri di piccole dimensioni. In linea generale, la terapia con AAD ha un'efficacia limitata. Il sotalolo si è dimostrato efficace nel prevenire l'inducibilità di TV⁷⁰⁸ ma non nel sopprimere le aritmie clinicamente rilevanti^{690,708}. Il trattamento con amiodarone o con farmaci di classe 1 è risultato associato a una tendenza verso una riduzione delle recidive di TV rispetto al sotalolo⁷⁰⁹. In una coorte di piccole dimensioni, l'aggiunta della flecainide al trattamento con beta-bloccanti/sotalolo ha determinato effetti favorevoli. In alternativa può essere presa in considerazione l'ablazione transcatetere⁷¹⁰. L'ablazione del substrato epicardico ed endocardico adiuvante, quando necessaria, è risultata associata a una promettente sopravvivenza libera da TV. Occorre tenere conto dei potenziali rischi procedurali, degli effetti collaterali dei farmaci e delle preferenze del paziente⁴⁸².

Tabella 29 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la diagnosi, la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Valutazione diagnostica e raccomandazioni generali		
Nei pazienti con sospetta ARVC si raccomanda di eseguire la RMC ⁶⁷⁶⁻⁶⁷⁸ .	I	B
Nei pazienti con diagnosi sospetta o accertata di ARVC sono indicati il counseling e test genetico ^{672,673} .	I	B
Nei pazienti con diagnosi accertata di ARVC si raccomanda l'astensione dall'attività fisica ad alta intensità ⁶⁸³⁻⁶⁸⁵ .	I	B
Nei portatori di mutazioni patogene correlate all'ARVC senza fenotipo può essere presa in considerazione l'astensione dall'attività fisica ad alta intensità ^{683,687} .	IIb	C
In tutti i pazienti con diagnosi accertata di ARVC può essere presa in considerazione la terapia con beta-bloccanti.	IIb	C
Stratificazione del rischio e prevenzione primaria della SCD		
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con diagnosi accertata di ARVC e sincope aritmica ^{696,701,711-713} .	IIa	B
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con diagnosi accertata di ARVC e disfunzione sistolica VD o VS severa ^{675,691} .	IIa	C
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici ^d con diagnosi accertata di ARVC, disfunzione VD o VS moderata e TVNS o TVSM inducibile alla PES ^{695,696,701,703,705} .	IIa	C
Nei pazienti con ARVC e sintomi altamente sospetti per VA, ai fini della stratificazione del rischio può essere presa in considerazione la PES ^{695,705} .	IIb	C
Prevenzione secondaria della SCD e trattamento delle VA		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con ARVC che presentano TV non emodinamicamente tollerata o FV ⁷⁰⁰ .	I	C
Nei pazienti con ARVC e VA sostenute o non sostenute è raccomandata la terapia con beta-bloccanti.	I	C
Nei pazienti con ARVC che presentano TVSM ricorrente sintomatica o ricevono ripetuti interventi dell'ICD nonostante trattamento con beta-bloccanti deve essere presa in considerazione l'ablazione transcatetere da eseguirsi presso centri specializzati ^{482,709,714} .	IIa	C
Nei pazienti con ARVC con indicazione ad impianto di ICD deve essere preso in considerazione un dispositivo dotato della programmazione di ATP per TVSM ad alta frequenza ⁶⁹⁸ .	IIa	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con ARVC che presentano TVSM emodinamicamente tollerata ⁶⁹² .	IIa	C
Nei pazienti con ARVC che presentano TV ricorrente sintomatica nonostante trattamento con beta-bloccanti deve essere presa in considerazione la terapia con AAD ^{709,710} .	IIa	C
Gestione dei parenti dei pazienti con ARVC		
Nei parenti di primo grado dei pazienti con ARVC si raccomanda di eseguire un ECG e un ecocardiogramma ⁶⁷⁵ .	I	C

AAD, farmaci antiaritmici; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; ATP, stimolazione anti-tachicardica; ECG, elettrocardiogramma; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; PES, stimolazione elettrica programmata; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCD, morte cardiaca improvvisa; TV, tachicardia ventricolare; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare; VD, ventricolare destra; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cLinee guida ESC 2020 su cardiologia dello sport ed attività fisica nei pazienti con malattia cardiovascolare⁴.

^dPre-sincope o palpitazioni indicativi di VA.

7.1.3.3. Cardiomiopatia ipertrofica

La CMI è caratterizzata da un ispessimento parietale del ventricolo sinistro non imputabile ad alterate condizioni di carico (come ipertensione o valvulopatie)^{128,715}. Dato che la storia naturale e la gestione differiscono a seconda dell'eziologia sottostante l'IVS, il work-up diagnostico è di fondamentale importanza (vedi Sezione 7.1.3.5) e prevede l'esecuzione della RMC e del test genetico⁷¹⁶⁻⁷²⁵. La CMI è generalmente causata da una mutazione a trasmissione autosomica dominante, che depone per l'esecuzione dello screening cardiaco nei parenti di primo grado, unitamente al test genetico nel paziente indice. Nel 30-60% dei pazienti, più frequentemente di giovane età alla diagnosi o con storia familiare di CMI, viene identificata una mutazione a carico dei geni che codificano per le proteine del sarcomero^{646,722}.

La prevalenza stimata di CMI negli adulti è di 1/500 individui⁷²⁶ ma molto più bassa nei bambini.

La maggior parte degli studi condotti con le strategie gestionali contemporanee riportano una mortalità annuale correlata alla CMI dell'1-2%^{128,715}, che può essere anche inferiore allo 0.5%⁷²⁷. Il tasso annuale di SCD e di shock appropriati erogati dall'ICD è di circa lo 0.8%, ma dipende in gran parte dall'età e dal profilo di rischio^{85,728-730}. I pazienti con CMI sono a rischio di scompenso cardiaco, FA e ictus^{128,715}. La maggior parte dei decessi correlati alla CMI nei soggetti di età ≤60 anni sono dovuti a morte improvvisa, mentre nei pazienti di età avanzata sono più frequentemente secondari ad ictus o scompenso cardiaco⁷³¹. La SCD è spesso correlata agli episodi di VA, spesso conseguenti ad ischemia, ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) o aritmie sopraventricolari. La SCD può anche essere innescata dall'esercizio fisico ed è quindi scoraggiata la partecipazione ad attività sportiva agonistica⁷³², anche se dati recenti indicano che anche l'attività fisica di intensità vigorosa in pazienti con CMI senza marker di rischio può non essere associata a VA^{733,734}.

7.1.3.3.1. *Stratificazione del rischio e prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa.* In prevenzione primaria, è tuttora problematico riuscire ad identificare il gruppo relativamente circoscritto di pazienti a più alto rischio di SCD. Nel 20-25% dei pazienti si riscontra TVNS al monitoraggio ECG ambulatoriale continuo (24/48h)^{128,715}, la cui prevalenza aumenta con l'età ed è correlata allo spessore parietale del ventricolo sinistro e alla presenza di LGE alla RMC^{716-721,735}. Il valore prognostico della TVNS per SCD è superiore nei pazienti di giovane età (<30 anni)⁷³⁵. Resta da definire chiaramente la relazione tra la durata, la frequenza o il tasso di TVNS e la prognosi di CMI⁷³⁵.

La documentazione di TVNS al test da sforzo, seppure estremamente rara, si associa ad un rischio di SCD più elevato⁷³². Sono stati identificati anche altri fattori di rischio ed è stato sviluppato uno score per la stratificazione del rischio di SCD a 5 anni, validato esternamente^{85,728,729}, che si basa su sette fattori (età, spessore parietale del ventricolo sinistro, dimensioni dell'atrio sinistro, gradiente dell'LVOT, TVNS, sincope inspiegata e storia familiare di SCD)⁸⁵ (HCM Risk-SCD: <https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>). Tale calcolatore non è applicabile negli atleti d'élite o nei soggetti con patologie metaboliche o infiltrative, né dopo miectomia o alcolizzazione settale⁸⁵.

Nei pazienti con un rischio stimato intermedio o basso devono essere presi in considerazione anche ulteriori fattori non inclusi nel modello HCM Risk-SCD, come la presenza di disfunzione sistolica VS, di aneurisma apicale, di LGE estesa alla RMC e di mutazioni sarcomeriche singole o multiple (Figura 22)^{716,717,722,736-739}. Il riscontro di LGE estesa alla RMC definita da un'estensione superiore al 15% della massa VS è stato indicato quale valido fattore predittivo di SCD negli adulti. Tuttavia, i valori soglia possono essere difficili da utilizzare, tenuto conto che la quantificazione dell'LGE dipende dalla scansione di acquisizione, dal tipo e dalla quantità di contrasto utilizzati per la RMC.

Come parte integrante della valutazione longitudinale dei pazienti è assolutamente necessario effettuare dei controlli periodici. Gli episodi di VA indotti dalla PES sono considerati aspecifici, anche se sono stati riportati risultati contrastanti^{740,741}.

Prima del recente sviluppo dei nuovi score e dei relativi sistemi per il calcolo del rischio era disponibile solamente un numero limitato di dati sui bambini in prevenzione primaria^{83,84}. Lo score HCM Risk-Kids⁸⁴ è stato sviluppato e validato esternamente⁷⁴² specificamente per essere utilizzato nei bambini affetti da CMI (di età 1-16 anni) e comprende i seguenti fattori: sincope inspiegata, spessore parietale massimo del ventricolo sinistro, diametro massimo dell'atrio sinistro, basso gradiente dell'LVOT e TVNS (<https://hcmriskkids.org>). A differenza degli adulti, l'inclusione dell'età e della storia familiare di SCD non ha determinato un miglioramento della performance del modello pediatrico. Sono stati esclusi i pazienti con pregressa FV o TV sostenuta, noti disturbi congeniti del metabolismo e cause sindromiche di CMI. Il valore predittivo della LGE nei bambini è meno definito, sebbene siano stati riportati dati preliminari⁷⁴³.

7.1.3.3.2. *Trattamento per la prevenzione delle aritmie ventricolari ricorrenti.* I pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a TV/FV o TV emodinamicamente non tollerata sono ad alto rischio di VA potenzialmente fatali e traggono beneficio dall'impianto di ICD^{128,744-746}.

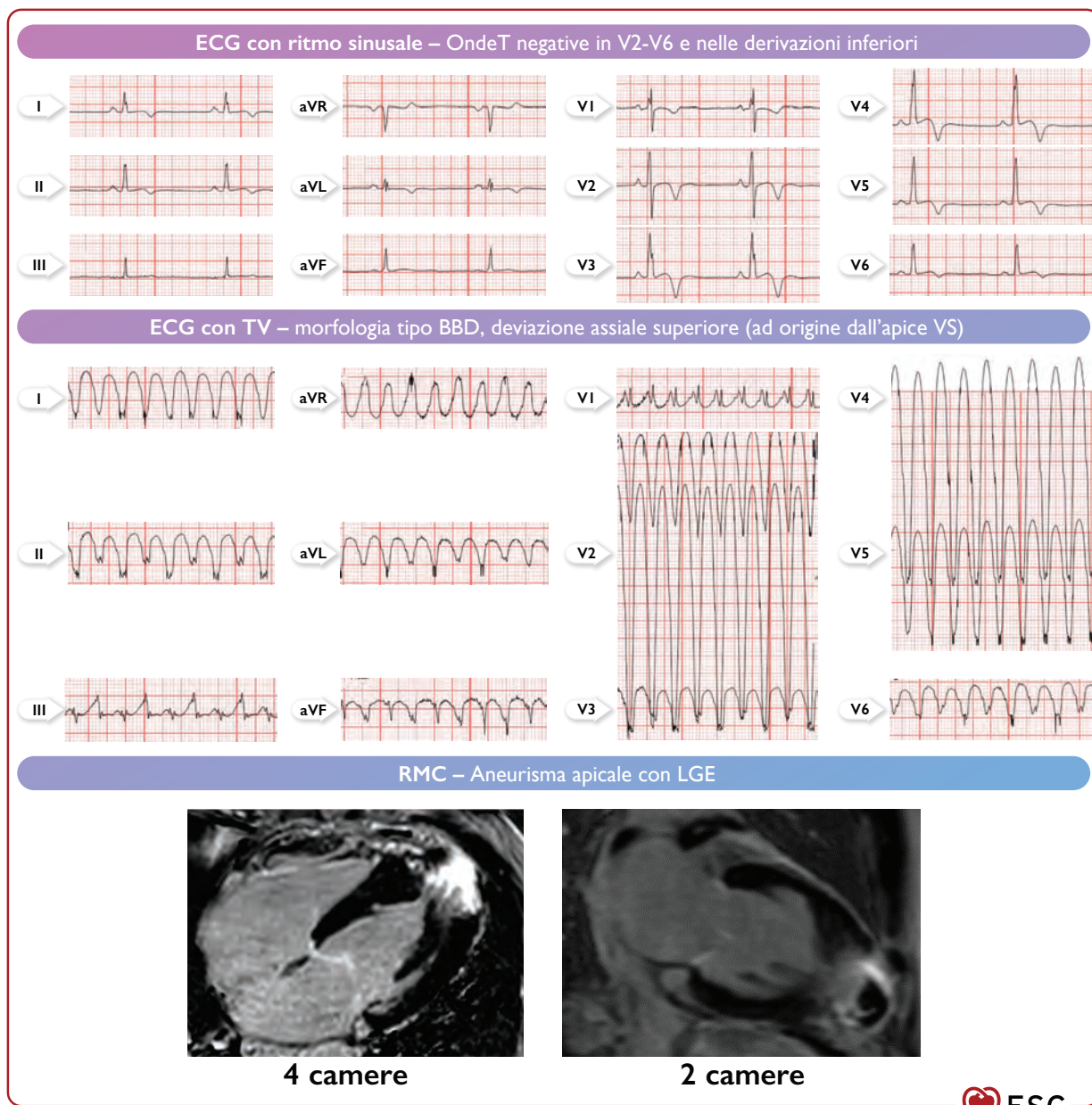


Figura 22. Tipiche caratteristiche della cardiomiopatia ipertrofica associata a tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa. BBD, blocco di branca destra; ECG, elettrocardiogramma; LGE, captazione tardiva di gadolinio; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TV, tachicardia ventricolare; VS, ventricolo sinistro.

Non esistono RCT o studi di coorte condotti nei pazienti con CMI a supporto di un ruolo significativo della terapia farmacologica per la prevenzione della SCD^{128,715,747}. L'amiodarone può verosimilmente determinare una riduzione degli episodi di VA ma per quanto riguarda la prevenzione della SCD i risultati sono contrastanti^{747,748}. La disopiramide ed i beta-bloccanti sono efficaci nel controllare i sintomi e l'ostruzione dell'LVOT, ma non vi sono evidenze che indichino una riduzione del rischio di SCD^{128,715}. Analogamente, la miectomia chirurgica o l'alcolizzazione settale non sono raccomandate con l'obiettivo di ridurre il rischio di SCD nei pazienti con ostruzione dell'LVOT^{128,715}. Dopo l'impianto di ICD in

prevenzione primaria o secondaria, il tipo di VA di più frequente riscontro è costituito dalla TVSM e l'ATP è coronata da successo nel 69-76.5% dei casi⁷⁴⁹⁻⁷⁵¹. Sebbene non siano disponibili dati sull'efficacia della terapia farmacologica, gli AAD (beta-bloccanti, amiodarone, sotalolo, farmaci bloccanti i canali del sodio) devono essere presi in considerazione nei pazienti con CMI e VA sintomatica. L'ablazione transcateretere può anche essere presa in considerazione in pazienti con CMI altamente selezionati con TVSM, nei quali gli AAD siano inefficaci, controindicati o non tollerati, in quanto l'outcome post-ablazione è inferiore rispetto ad altre eziologie non ischemiche⁷⁵²⁻⁷⁵⁴.

Tabella 30 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Valutazione diagnostica e raccomandazioni generali		
Per il work-up diagnostico nei pazienti con CMI si raccomanda di eseguire la RMC con LGE ⁷¹⁶⁻⁷¹⁸ .	I	B
Nei pazienti con CMI sono raccomandati il counseling e test genetico ⁷²¹⁻⁷²⁵ .	I	B
Nei pazienti adulti asintomatici con CMI che non presentano marker di rischio può essere presa in considerazione la pratica di attività fisica ad alta intensità ⁷³³ .	IIb	C
Stratificazione del rischio e prevenzione primaria della SCD		
Si raccomanda di stimare il rischio di SCD a 5 anni alla prima valutazione e successivamente ad intervalli di 1-3 anni o ogniqualvolta si verifici una variazione delle condizioni cliniche.	I	C
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti di età ≥16 anni con un rischio stimato di SD a 5 anni ≥6% ^{c85,728,729} .	IIa	B
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con CMI di età ≥16 anni con un rischio intermedio di SD a 5 anni (≥4% - <6%) ^c ma che presentano (a) LGE significativa alla RMC (generalmente ≥15% della massa VS), o (b) FEVS <50%, o (c) anomala risposta pressoria al test da sforzo ^d , o (d) aneurisma apicale del ventricolo sinistro, o (e) mutazioni patogene a carico dei geni che codificano le proteine del sarcomero ^{716,717,722,736-739} .	IIa	B
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei bambini di età <16 anni con CMI che presentano un rischio stimato di SD a 5 anni ≥6% (sulla base dell'HCM Risk-Kids score ^e) ^{84,742} .	IIa	B
L'impianto di ICD può essere preso in considerazione nei pazienti con CMI di età ≥16 anni che presentano un rischio stimato di SCD a 5 anni compreso tra ≥4% e <6% ^{c85,728,729} .	IIb	B
L'impianto di ICD può essere preso in considerazione nei pazienti con CMI di età ≥16 anni con un rischio stimato di SD a 5 anni basso (<4%) ^c ma che presentano (a) LGE significativa alla RMC (generalmente ≥15% della massa VS), o (b) FEVS <50%, o (c) aneurisma apicale del ventricolo sinistro ^{716,717,722,736-739} .	IIb	B
Prevenzione secondaria della SCD e trattamento delle VA		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con CMI che presentano TV non emodinamicamente tollerata o FV ⁷⁴⁴⁻⁷⁴⁶ .	I	B
Nei pazienti con CMI che presentano TVSM emodinamicamente tollerata deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD.	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con CMI che presentano episodi ricorrenti sintomatici di VA e ricevono ripetuti interventi dell'ICD deve essere presa in considerazione la terapia con AAD.	IIa	C
L'ablazione transcateretere, da eseguirsi presso centri specializzati, può essere presa in considerazione in pazienti selezionati con CMI che presentano TVSM sintomatica ricorrente o ricevono ripetuti interventi dell'ICD per TVSM nei quali la terapia con AAD è inefficace, controindicata o non tollerata ^{753,754} .	IIb	C
Gestione dei parenti dei pazienti con CMI		
Nei parenti di primo grado dei pazienti con CMI si raccomanda di eseguire un ECG e un ecocardiogramma.	I	C

AAD, farmaci antiaritmici; CMI, cardiomiopatia ipertrofica; ECG, elettrocardiogramma; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LGE, captazione tardiva di gadolinio; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SD, morte improvvisa; SCD, morte cardiaca improvvisa; TV, tachicardia ventricolare; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cSulla base dell'HCM Risk-SCD: <https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>.

^dDefinita da un incremento della pressione arteriosa sistolica <20 mmHg al picco dell'esercizio o da un calo della pressione di picco >20 mmHg.

^eSulla base dell'HCM Kids-Risk score: <https://hcmriskkids.org>.

7.1.3.4. Ventricolo sinistro non compatto

La LVNC comprende un gruppo eterogeneo di malattie. La diagnosi è problematica e sono stati proposti diversi criteri diagnostici. Nei pazienti indice il test genetico ha una resa diagnostica limitata⁷⁵⁵.

Il fenotipo morfologico della non compattazione basato su parametri di imaging può essere rilevabile anche in una popolazione sana⁷⁵⁶.

In una metanalisi che ha incluso 2501 pazienti con LVNC è stato osservato un rischio di mortalità cardiovascolare analo-

Tabella 31 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con ventricolo sinistro non compatto

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con cardiomiopatia a fenotipo LVNC alla RMC o all'ecocardiogramma deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD per la prevenzione primaria della SCD secondo le raccomandazioni per la CMD/HNDCM.	IIa	C

CMD, cardiomiopatia dilatativa; HNDCM, cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LVNC, ventricolo sinistro non compatto; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCD, morte cardiaca improvvisa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

go a quello dei pazienti con CMD, senza alcuna correlazione con l'estensione delle trabecole⁷⁵⁷. In un'altra metanalisi con un numero complessivo di 574 pazienti, la presenza di fibrosi focale alla RMC con LGE nei pazienti con LVNC e frazione di eiezione preservata è risultata associata ad eventi cardiaci gravi (arresto cardiaco rianimato, impianto di ICD, HTX/LVAD) (odds ratio [OR] 6.1; IC 2.1-17.5; $p < 0.001$)⁷⁵⁸. La combinazione dei criteri di RMC con la genotipizzazione sistematica potrebbe contribuire a superare le attuali incertezze sulla stratificazione del rischio⁷⁵⁹.

7.1.3.5. Cardiomiopatia restrittiva

La cardiomiopatia a fenotipo restrittivo è estremamente rara e può avere differenti eziologie, come le malattie infiltrative (es. amiloidosi) e le malattie da accumulo (es. malattia di Andersen-Fabry), la cui identificazione è fondamentale per guidare la terapia. Lo scompenso cardiaco rappresenta uno dei principali sintomi nella cardiomiopatia restrittiva primaria e secondaria⁷⁶⁰.

In una recente revisione sistematica di 13 studi per un totale di 4185 pazienti, la maggior parte dei decessi per cause cardiovascolari avvenuti in pazienti con malattia di Fabry sono stati classificati come SCD⁷⁶¹. I potenziali fattori di rischio associati alla SCD sono risultati l'età avanzata, il sesso maschile e la presenza di IVS, LGE e TVNS. Tuttavia, l'incidenza di SCD era stata riportata solamente in 11 studi con un numero complessivo di 623 pazienti. La natura retrospettiva e osservazionale della maggior parte di questi studi monocentrici di piccole dimensioni e il basso numero assoluto di decessi per cause cardiovascolari (36/623) e di SCD (30/623) non consentono attualmente di stabilire delle indicazioni per l'impianto di ICD in prevenzione primaria⁷⁶¹.

L'amiloidosi è causata da diverse proteine precursori ad alterato ripiegamento che si accumulano nei tessuti e negli organi. Le principali forme di amiloidosi cardiaca sono quelle correlate alle catene leggere immunoglobuliniche e alla transtiretina, quest'ultima anche suddivisa in "wild-type" (denominata anche amiloidosi senile), più spesso complicata da ritardo della conduzione AV e aritmie atriali, e amiloidosi dovuta a mutazioni patogene nel gene *TTR*. La manifestazione della malattia dipende dalla mutazione. Nonostante i progressi compiuti nel trattamento dell'amiloidosi da catene leggere, l'outcome è tuttora sfavorevole nei pazienti con coinvolgimento cardiaco clinicamente manifesto⁷⁶². Le cause di morte sono rappresentate da scompenso cardiaco progressivo, disfunzione autonoma e dissociazione elettromeccanica^{762,763}. Resta ancora da chiarire se i pazienti con amiloidosi cardiaca

possano trarre beneficio dall'impianto di ICD in prevenzione primaria e, allo stato attuale, la terapia con ICD deve essere presa in considerazione in caso di TV emodinamicamente non tollerata dopo aver accuratamente valutato il rischio concomitante di morte non aritmica e morte non cardiaca.

7.1.3.6. Malattie neuromuscolari

Nella Figura 23 è illustrato l'algoritmo per la stratificazione del rischio, la prevenzione della SCD e il trattamento delle VA nei pazienti con distrofia miotonica.

Le aritmie sono di frequente riscontro e spesso rappresentano la prima manifestazione di una malattia neuromuscolare⁷⁶⁴. La distrofia miotonica, che è la forma di distrofia muscolare più comune nella popolazione adulta (prevalenza 1/8000), è causata dall'espansione di una ripetizione trinucleotide alla fine del gene *DMPK*, con conseguente "mis-splicing" di *SCN5A*, un ritardo del sistema di conduzione cardiaco e insorgenza di aritmie. Anche la distrofia di Duchenne ha un'elevata incidenza (1/3500 maschi nati). La maggior parte dei pazienti muore prima dei 20 anni e quindi si riscontra raramente in età adulta. Altri disturbi neuromuscolari, come la distrofia di Becker (1/100000 maschi nati) e la distrofia facio-scapolo-omerale (1/100000), sono meno comuni. La maggior parte di queste malattie sono associate a disturbi della conduzione e del ritmo, in alcuni casi anche potenzialmente fatali, e a meccanismi trattabili con terapia antiaritmica specifica¹⁷. Dato che la funzione muscolare e l'aspettativa di vita sono spesso solo relativamente compromesse deve essere presa in considerazione la terapia antiaritmica⁷⁶⁵. In linea generale i pazienti con malattie neuromuscolari che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco o che presentano VA o disfunzione ventricolare devono essere trattati alla stregua di quelli senza manifestazioni extracardiache, ma per alcuni disturbi neuromuscolari, come la distrofia di Duchenne, il potenziale beneficio derivante dall'impianto di ICD deve essere soppesato in rapporto alla prognosi complessiva.

I sintomi possono essere anche imputabili a bradicardia o tachiaritmie e, pertanto, è opportuno eseguire lo studio elettrofisiologico invasivo a meno che non sia già stata documentata clinicamente un'altra causa, quale un blocco AV¹⁵³. In pazienti con distrofia miotonica, un improvviso prolungamento dell'intervallo PR e della durata del QRS sono risultati associati a blocco AV e SCD nonostante l'assenza di sintomi e quindi deve essere preso in considerazione di eseguire lo studio elettrofisiologico^{766,767}. Qualora si riscontri un intervallo HV ≥ 70 ms si deve procedere ad impianto di pacemaker indipendentemente dai sintomi. La presenza di TV-BBR inducibile in un paziente sintomatico è fortemente indicativo di TV-BBR quale causa sottostante (capitolo 42.5 del manuale ESC CardioMed)⁷⁶⁸ ed è raccomandata l'ablazione della branca destra¹⁵³. L'ablazione a livello della branca sinistra o destra comporta un rischio di blocco AV particolarmente elevato durante il follow-up a causa della natura progressiva della malattia del sistema His-Purkinje e si deve quindi procedere ad impianto di pacemaker. In pazienti di età >40 anni con distrofia miotonica, intervalli PR o QRS prolungati^{13,16,80}, aritmie atriali concomitanti^{6,16,80} e il riscontro di LGE alla RMC^{14,15,18} sono tutti fattori risultati associati a blocco AV e SCD durante il follow-up. Pertanto, l'impianto di pacemaker può essere preso in considerazione anche in assenza di sintomi. Nei pazienti con distrofia miotonica che presentano ulteriori fattori di rischio per VA e SCD può essere preferibile l'impianto di ICD invece che

Tabella 32 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco nei pazienti con amiloidosi cardiaca

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con amiloidosi da catene leggere o con amiloidosi cardiaca da transtiretina che presentano TV emodinamicamente non tollerata.	IIa	C

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; TV, tachicardia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

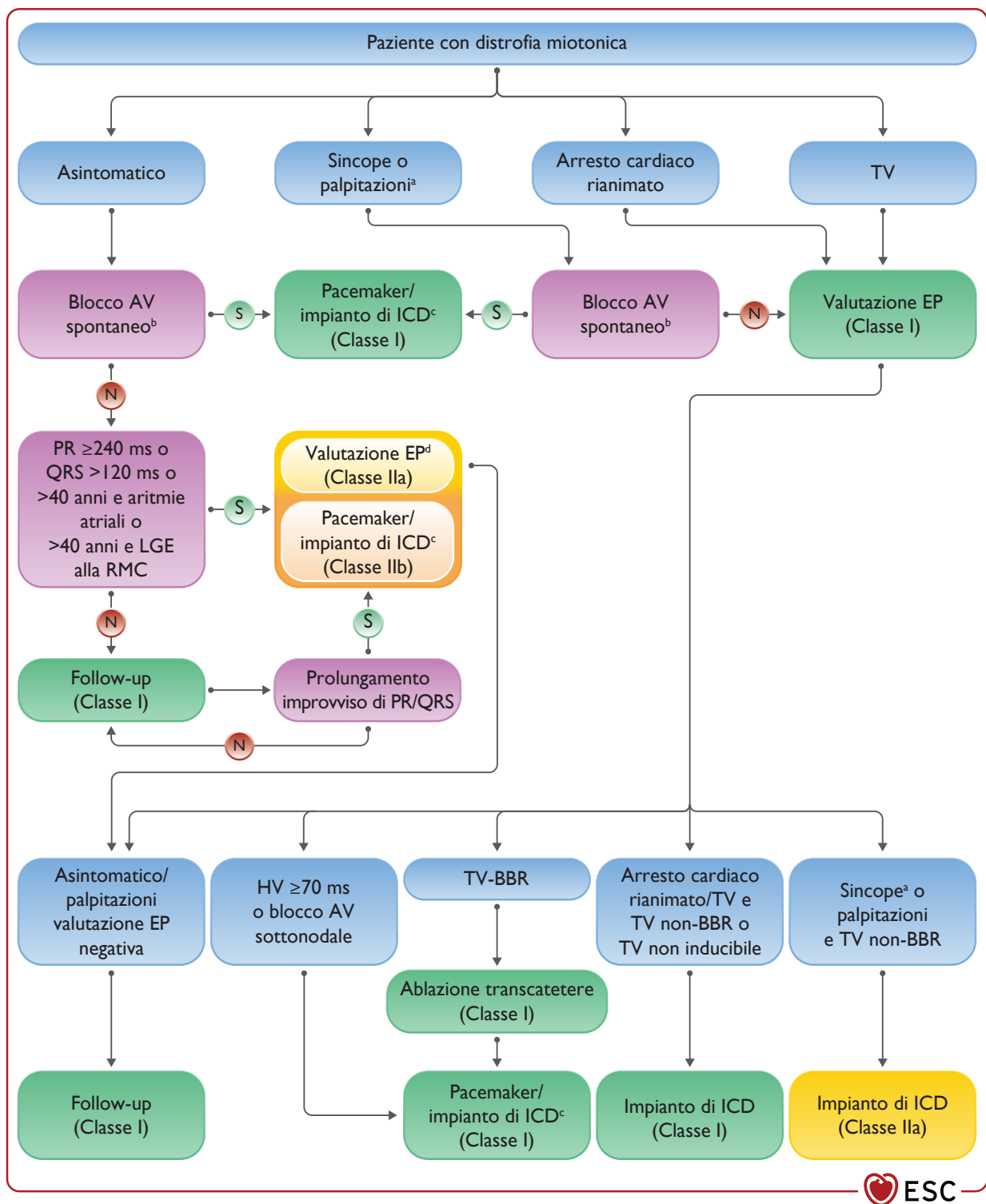


Figura 23. Algoritmo per la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con distrofia miotonica.

AV, atrioventricolare; EP, elettrofisiologica invasiva; HV, intervallo fascio di His-ventricolo; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LGE, captazione tardiva di gadolinio; N, no; RMC, risonanza magnetica cardiaca; S, sì; TV, tachicardia ventricolare; TV-BBR, tachicardia ventricolare da rientro branca-branca.

^aSincope o palpitazioni altamente sospette di origine aritmica.

^bBlocco AV spontaneo: blocco AV di secondo grado avanzato o di terzo grado.

^cFattori a favore dell'impianto di ICD: età^{5,6,11}, espansioni di CTG^{6-9,13,16}, morte improvvisa o anamnesi familiare di morte improvvisa⁵, disturbi della conduzione all'ECG¹⁶, prolungamento dell'intervallo PR¹³, blocco di branca sinistra⁵, aritmie atriali^{6,16}, TV non sostenuta⁵, disfunzione ventricolare sinistra¹⁷, LGE significativa alla RMC^{14,15,18}.

^dUlteriori indagini sulla base dell'esito della valutazione EP.

Tabella 33 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con malattie neuromuscolari

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni generali		
Nei pazienti con distrofia muscolare si raccomanda di eseguire un follow-up su base annuale che preveda l'esecuzione di almeno un ECG a 12 derivazioni, anche nella fase occulta della malattia ^{6,13} .	I	C
Si raccomanda di trattare i pazienti con malattie neuromuscolari che sviluppano VA o disfunzione ventricolare alla stregua di quelli senza malattie neuromuscolari ^{17,765} .	I	C
Stratificazione del rischio e prevenzione primaria e secondaria della SCD		
La valutazione elettrofisiologica invasiva è raccomandata nei pazienti con distrofia miotonica che presentano palpitazioni o sincope suggestive di VA o che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco ¹⁵³ .	I	C
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con distrofia miotonica che presentano TVSM o che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco non dovuto a TV-BBR ⁷⁶⁶ .	I	C
La valutazione elettrofisiologica invasiva deve essere presa in considerazione nei pazienti con distrofia miotonica che presentano un improvviso prolungamento dell'intervallo PR e della durata del QRS ^{766,767} .	IIa	B
La valutazione elettrofisiologica invasiva deve essere presa in considerazione nei pazienti con distrofia miotonica che presentano un intervallo PR ≥240 ms e una durata del QRS ≥120 ms o di età >40 anni che presentano aritmia sopraventricolare ^c o LGE significativa alla RMC ^{c5,14,16,766} .	IIa	B
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con distrofia miotonica che non presentano un ritardo della conduzione AV o sincope altamente suggestiva di VA ⁷⁶⁶ .	IIa	C
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con distrofia miotonica che presentano palpitazioni altamente suggestive di VA e TV-non-BBR inducibile ⁷⁶⁶ .	IIa	C
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con distrofia muscolare dei cingoli di tipo 1B o di Emery-Dreifuss che hanno un'indicazione alla stimolazione cardiaca ⁷⁶⁹ .	IIa	C
L'impianto di ICD può essere preso in considerazione nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne/Becker che presentano LGE significativa alla RMC ^{770,771} .	IIb	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di ICD invece che di pacemaker permanente può essere preso in considerazione nei pazienti con distrofia miotonica che presentano ulteriori fattori di rischio ^d per VA e SCD.	IIb	C
Nei pazienti con distrofia miotonica non è raccomandata la valutazione elettrofisiologica seriata della conduzione AV e dell'inducibilità dell'aritmia se non nel caso di sospetta aritmia o progressione dei disturbi della conduzione all'ECG ²⁷² .	III	C
Gestione delle VA		
L'ablazione transcateretere è raccomandata nei pazienti sintomatici con TV-BBR ^{e153,474,475,477} .	I	C
L'impianto di ICD/pacemaker è raccomandato nei pazienti con distrofia miotonica sottoposti ad ablazione della TV-BBR ¹⁵³ .	I	C

AV, atrioventricolare; ECG, elettrocardiogramma; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LGE, captazione tardiva di gadolinio; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCD, morte cardiaca improvvisa; TV, tachicardia ventricolare; TV-BBR, tachicardia ventricolare da rientro branca-branca; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cLivello di evidenza C.

^dFattori a favore dell'impianto di ICD: età^{5,6,11}, espansioni di CTG^{6-9,13,16}, morte improvvisa o anamnesi familiari di morte improvvisa⁵, disturbi della conduzione all'ECG¹⁶, prolungamento dell'intervallo PR¹³, blocco di branca sinistra⁵, aritmie atriali^{6,16}, TV non sostenuta⁵, disfunzione ventricolare sinistra¹⁷, LGE significativa alla RMC^{14,15,18}.

^eL'ablazione transcateretere è raccomandata anche in altre condizioni cardiache con TV-BBR (es. sostituzione valvolare aortica).

di pacemaker, anche se non esistono dati a questo riguardo (Figura 23). L'impianto di pacemaker permanente può anche essere preso in considerazione in pazienti con sindrome di Kearns-Sayre, Emery-Dreifuss o distrofia muscolare dei cingoli che presentano blocco AV di qualsiasi grado in ragione del rischio rilevante di una rapida progressione verso il blocco AV completo. Nei pazienti con distrofia muscolare dei cingoli di tipo 1B o di Emery-Dreifuss nei quali vi sia un'indicazione alla stimolazione o che mostrino LGE significativa alla RMC, deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD⁷⁶⁹.

L'impianto di un ICD invece che di pacemaker può essere preso in considerazione anche nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne/Becker che presentano LGE significativa alla RMC^{770,771}, tenendo tuttavia conto della prognosi generale. Nei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a TVSM, l'impianto di ICD è raccomandato in caso di inducibilità dell'aritmia, ad esclusione della TV-BBR (es. TV correlata all'area cicatriziale) o in assenza di TV inducibile. I pazienti con distrofia miotonica che sono andati incontro ad un episodio sincopale verosimilmente dovuto a VA, anche se non inducibile, e quelli con palpitazioni e TV-non-BBR inducibile sono da ritenere a rischio di SCD aritmica e deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD.

In ragione della natura progressiva di queste patologie, si raccomanda un follow-up su base annuale che preveda l'e-

secuzione di un ECG, anche nella fase occulta della malattia quando i pazienti sono asintomatici e l'ECG è normale^{6,13}. Tenuto conto della lenta progressione e del fatto che all'ECG di superficie sono spesso rilevabili variazioni significative, nei pazienti senza sospetta aritmia e senza sospetta progressione dei disturbi della conduzione all'ECG non è raccomandata l'esecuzione seriata dello studio elettrofisiologico per valutare la conduzione AV e l'induzione dell'aritmia^{767,772}.

7.1.4. Malattie cardiache infiammatorie

L'infiammazione cardiaca, associata ad alterazioni delle proprietà elettriche del miocardio e ad aritmie, è stata riportata in diverse cardiomiopatie quali, ovviamente, la miocardite, ma anche nelle cardiomiopatie ereditarie o post-IM^{773,774}.

Le cardiomiopatie infiammatorie sono caratterizzate dall'infiammazione del miocardio (miocardite) quale causa *primaria* di danno cardiaco, mentre le infiammazioni del miocardio *secondarie* sono causate da una *iniziale patologia miocardica*^{775,776}.

Le principali cardiomiopatie infiammatorie sono la miocardite, la sarcoidosi e la malattia di Chagas.

7.1.4.1. Miocardite

La diagnosi di miocardite può essere problematica, in quanto non esiste una presentazione clinica patognomica⁷⁷⁷, ma al contrario le manifestazioni cardiache della miocardite variano da sintomi lievi a insufficienza cardiaca severa, blocco AV completo e SCD⁷⁷⁸. Nei soggetti giovani si stima che il 2-12% delle SCD sia correlato a miocardite⁷⁷⁹⁻⁷⁸¹.

La miocardite viene diagnosticata mediante biopsia endomiocardica sulla base di criteri istologici, immunologici e immunoistochimici, nonché mediante reazione polimerasica a catena (PCR) per la ricerca del genoma virale^{782,783}. Ciò implica che la biopsia endomiocardica, per quanto non ampiamente utilizzata, rappresenta il "gold standard" diagnostico per la miocardite^{778,784}. Nella pratica attuale, la diagnosi di miocardite si basa sulla presentazione clinica e sul riscontro di elevati livelli di troponina, alterazioni ECG, disfunzione VS, CAD o valvulopatia significativa e reperti suggestivi alla RMC o PET-TC.

Nel contesto di miocardite acuta sospetta o accertata, i pazienti con una presentazione potenzialmente fatale (miocardite fulminante, VA sostenute o blocco AV completo) devono essere indirizzati a un centro specializzato^{785,786} in grado gestire VA complesse e di eseguire il cateterismo cardiaco, la biopsia endomiocardica e l'impianto di dispositivi di supporto meccanico al circolo.

Nella miocardite acuta possono insorgere VA sostenute. In un'ampia casistica di pazienti⁷⁸⁶, nel 2.5% dei casi è stata riportata l'occorrenza di FV o arresto cardiaco intraospedalieri. In un'altra casistica di bambini con miocardite acuta⁷⁸⁷, nell'11.5% dei pazienti sono state documentate tachiaritmie sostenute, nella maggior parte dei casi rappresentate da VA (79.5%). Lo sviluppo di tachiaritmia è risultato associato a un rischio 2.3 volte superiore di mortalità⁷⁸⁷. La miocardite a cellule giganti, seppur rara, comporta un rischio più elevato di VA potenzialmente fatali, che si riscontrano nel 14% dei pazienti con miocardite a cellule giganti alla presentazione iniziale e che in oltre la metà dei pazienti evolvono in aritmie refrattarie durante il decorso della malattia^{788,789}.

La gestione della miocardite acuta dipende dalla presentazione clinica, dal riscontro di genoma virale mediante PCR alla biopsia endomiocardica e dai reperti istologici. Nei pazienti

Tabella 34 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con miocardite

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni generali		
In caso di miocardite acuta clinicamente sospetta o accertata si raccomanda di indirizzare ad un centro specialistico i pazienti con episodi di VA potenzialmente fatali ^{786,804} .	I	C
Prevenzione secondaria della SCD e trattamento delle VA		
Nei pazienti con episodi di TVSM emodinamicamente non tollerata durante la fase cronica della miocardite è raccomandato l'impianto di ICD ^{794,805} .	I	C
Nei pazienti con episodi di TV sostenuta emodinamicamente non tollerata o FV durante la fase acuta della miocardite, prima della dimissione deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD ^{788,794,806} .	IIa	C
Nei pazienti con VA sostenuta o non sostenuta sintomatica durante la fase acuta della miocardite deve essere presa in considerazione la terapia con AAD (preferibilmente amiodarone e beta-bloccanti).	IIa	C
Nei pazienti che dopo la miocardite presentano episodi ricorrenti di TV sintomatica deve essere presa in considerazione la terapia con AAD.	IIa	C
Nei pazienti che dopo la miocardite presentano TVSM ricorrente sintomatica o ricevono ripetuti interventi dell'ICD per TVSM e nei quali la terapia con AAD è inefficace, non tollerata o non auspicabile deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere da eseguirsi presso centri specializzati ^{752,801,802} .	IIa	C
Nei pazienti che sviluppano TVSM emodinamicamente tollerata durante la fase cronica della miocardite deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD.	IIa	C
Nei pazienti che sviluppano TVSM emodinamicamente ben tollerata durante la fase cronica della miocardite e che presentano funzione VS preservata con un'area di tessuto cicatriziale limitata tale da rendere possibile la procedura ablativa, può essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere in alternativa alla terapia con ICD dopo averne discusso con il paziente e a condizione che siano stati raggiunti gli endpoint prefissati ^c .	IIb	C

AAD, farmaci antiaritmici; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; SCD, morte cardiaca improvvisa; TV, tachicardia ventricolare; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cNon inducibilità della TV ed assenza di ritardo della conduzione all'elettrogramma.

con sospetta miocardite che presentano insufficienza cardiaca lieve si raccomanda di astenersi dal praticare attività fisica e di istituire la terapia con beta-bloccanti e ACE-inibitori⁷⁹⁰. I pazienti con VA o blocco AV devono essere ricoverati in ospedale e sottoposti a monitoraggio continuo.

Il trattamento delle aritmie nei pazienti con cardiopatia infiammatoria non si discosta dai principi clinici generalmente accettati. In caso di VA sintomatica può essere opportuna la terapia con AAD, quali amiodarone e/o beta-bloccanti⁷⁹¹⁻⁷⁹³. Da sottolineare che in uno studio osservazionale retrospettivo, i pazienti con VA sostenuta durante la fase acuta della miocardite (FEVS 53 ± 10%) hanno mostrato un aumentato rischio di TV/FV ricorrente durante il follow-up (45% a 3 anni)⁷⁹⁴.

La miocardite può risolversi senza sequele, così come può recidivare o cronicizzarsi e, pertanto, viene spesso considerata un precursore di CMD⁷⁹⁵. Lo sviluppo di CMD è stato osservato nel 21% dei pazienti con miocardite acuta ad un follow-up medio di 3 anni⁷⁹⁶. L'esatta proporzione di pazienti con CMD cronica dovuta alla progressione di miocardite acuta è tuttora da definire, ma in un ampio studio retrospettivo la miocardite è risultata responsabile del 12% dei casi di CMD⁷⁹⁷. Nei pazienti con TVSM ad eziologia non nota deve essere sospettata una miocardite specialmente quando la RMC evidenzia la presenza di tessuto miocardico fibrotico localizzato nella regione subepicardica e/o intramurale. Anche il riscontro di LGE alla RMC è risultato associato allo sviluppo tardivo di VA in pazienti con miocardite virale confermata alla biopsia endomiocardica⁷⁹⁸⁻⁸⁰⁰.

La gestione di VA accertate nella miocardite cronica è analoga a quella prevista per i pazienti con CMD, compreso l'impianto di ICD e l'utilizzo di AAD. L'ablazione transcateretere può essere efficace nel sopprimere la TVSM, il cui substrato aritmogeno è spesso localizzato in sede epicardica del VS laterale/basale^{752,801-803}. In uno studio⁸⁰², la non inducibilità della TV dopo ablazione transcateretere ha portato ad evitare l'impianto di ICD in un terzo dei pazienti, con conseguente assenza di recidive di TV durante il follow-up.

7.1.4.2. Sarcoidosi cardiaca

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria multisistemica ad eziologia sconosciuta e a predisposizione genetica⁸⁰⁷, caratterizzata dall'accumulo di linfociti T, fagociti mononucleati e granulomi non caseosi che portano alla formazione di tessuto cicatriziale⁸⁰⁸. Può interessare qualsiasi organo, ma più frequentemente si riscontra un coinvolgimento polmonare. Si stima che il 5% dei pazienti con sarcoidosi abbia sintomi indicativi di coinvolgimento cardiaco ma con l'impiego delle modalità di imaging cardiaco avanzato (RMC/PET-TC) sempre più spesso viene posta diagnosi di sarcoidosi cardiaca subclinica⁸⁰⁸⁻⁸¹¹.

La diagnosi di sarcoidosi cardiaca è problematica. In caso di predominante coinvolgimento VD⁸¹⁰ può mimare un fenotipo di ARVC oppure si può riscontrare unicamente un coinvolgimento cardiaco (nella cosiddetta "sarcoidosi cardiaca isolata")⁸¹². L'identificazione delle aree a basso voltaggio mediante mappaggio elettroanatomico cardiaco può contribuire a differenziare la sarcoidosi cardiaca isolata dalla ARVC⁸¹³. Le tre manifestazioni più comuni della sarcoidosi cardiaca sono rappresentate da disfunzione VS, alterazioni della conduzione AV e VA. Un blocco AV completo si verifica prevalentemente durante la fase infiammatoria acuta a differenza della TV sostenuta che si sviluppa frequentemente nella fase avanzata della malattia (Figura 24)⁸¹⁴.

Tabella 35 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con sarcoidosi cardiaca

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Stratificazione del rischio e prevenzione primaria della SCD		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano una FEVS ≤35% ^{812,828-830,832} .	I	B
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che hanno un'indicazione a stimolazione cardiaca permanente per blocco AV di alto grado, indipendentemente dai valori di FEVS ⁸¹⁶ .	IIa	C
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano una FEVS >35% ma LGE significativa alla RMC dopo risoluzione dell'infiammazione acuta ^{817-819,821,833,834} .	IIa	B
La PES deve essere presa in considerazione ai fini della stratificazione del rischio nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano una FEVS 35-50% e LGE lieve alla RMC dopo risoluzione dell'infiammazione acuta.	IIa	C
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano una FEVS 35-50% e TVSM inducibile alla PES ⁸²³⁻⁸²⁵ .	IIa	C
Prevenzione secondaria della SCD e trattamento delle VA		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano TV sostenuta accertata o colpiti da arresto cardiaco rianimato ^{812,828-830,832} .	I	B
Il trattamento con AAD deve essere preso in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano VA sintomatica ricorrente.	IIa	C
L'ablazione transcateretere, da eseguirsi presso centri specializzati, può essere presa in considerazione nei pazienti con sarcoidosi cardiaca portatori di ICD che presentano TVSM sintomatica ricorrente o ricevono ripetuti interventi dell'ICD per TVSM nei quali la terapia con AAD è inefficace, controindicata o non tollerata ^{839,841,842} .	IIb	C

AAD, farmaci antiaritmici; AV, atrioventricolare; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LGE, captazione tardiva di gadolinio; PES, stimolazione elettrica programmata; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCD, morte cardiaca improvvisa; TV, tachicardia ventricolare; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Oltre alla sarcoidosi cardiaca *isolata*⁸¹², sono stati identificati tre fattori indipendenti che risultano associati ad un outcome avverso e, in particolare, al rischio di VA: 1) una FEVS <35%⁸¹², 2) la documentazione di blocco AV di alto

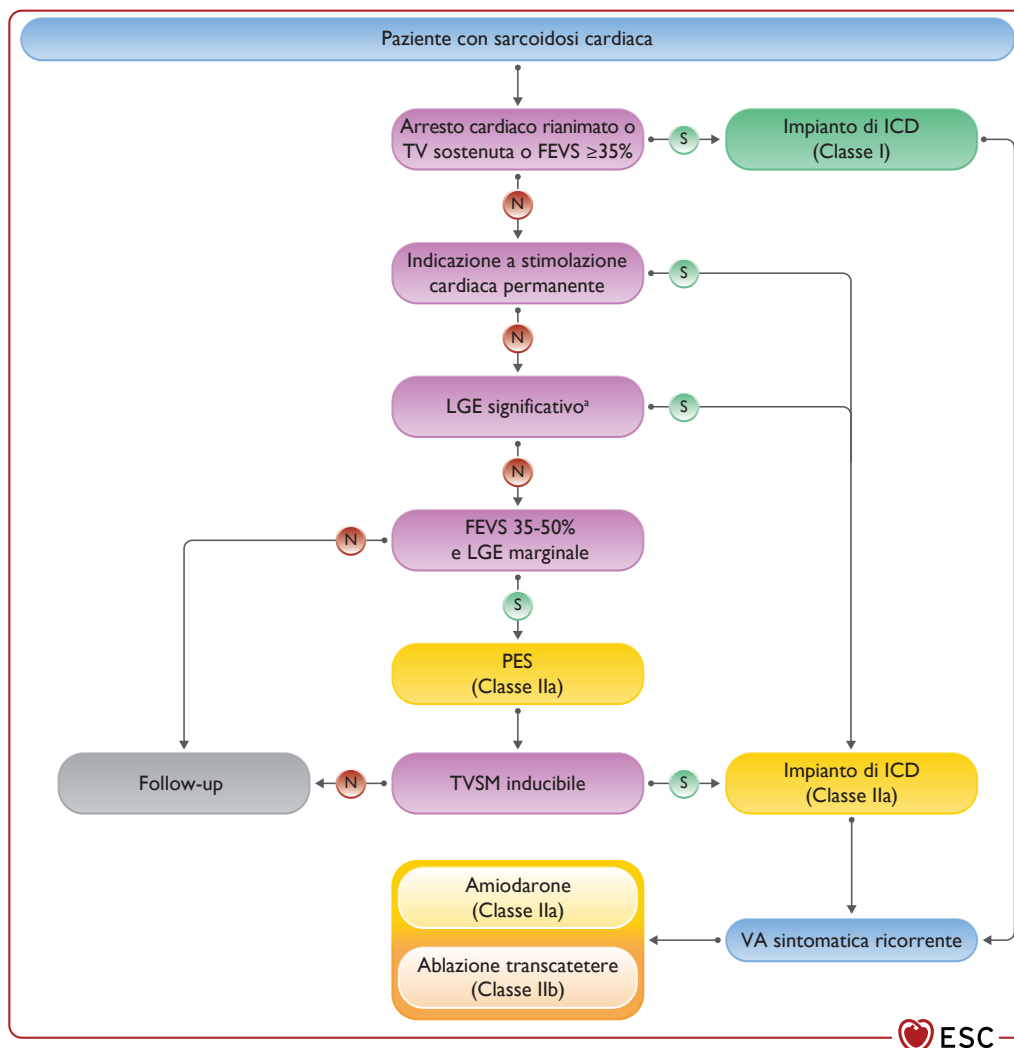


Figura 24. Algoritmo per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con sarcoidosi cardiaca.

FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LGE, captazione tardiva di gadolinio; N, no; PES, stimolazione elettrica programmata; S, sì; SCD, morte cardiaca improvvisa; TV, tachicardia ventricolare; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aLa presenza di LGE estesa a $\geq 9/22$ segmenti o $\geq 22\%$ della massa ventricolare sinistra è risultata associata ad endpoint aritmici.

grado^{815,816} e 3) la presenza alla RMC di aree cicatriziali nel ventricolo destro o sinistro (Figura 25)⁸¹⁷⁻⁸²¹. Tuttavia, anche i pazienti con FEVS lievemente ridotta o normale possono manifestare episodi di VA o andare incontro a SCD e la PES⁸²²⁻⁸²⁵, la PET-TC⁸²⁶ e la LGE alla RMC si rivelano utili ai fini della stratificazione del rischio di VA⁸²⁷. In una casistica di 120 pazienti con sarcoidosi extracardiaca accertata mediante biopsia e funzione sistolica VS/VD preservata, l'inducibilità di TV alla PES è risultata bassa (6%) ma associata all'endpoint composto di VA e SCD, che si è verificato in 3 pazienti, tutti con reperti alterati alla PET o RMC ($p=0.009$)⁸²⁵. In una coorte di 66 pazienti asintomatici con sarcoidosi extracardiaca documentata mediante biopsia che mostravano alterazioni alla PET-TC e RMC, 8 (11%) pazienti hanno mostrato inducibilità aritmica alla PES e 6 su 8 avevano una VA o sono deceduti durante il follow-up vs a 1 su 68 pazienti senza aritmie inducibili ($p<0.0001$). Da sottolineare che i pazienti con inducibilità arit-

mica avevano una ridotta FEVS alla PES, che si è ulteriormente deteriorata al follow-up di 2 anni⁸²³.

Sulla base dei dati disponibili sulla terapia con ICD in prevenzione primaria e secondaria⁸²⁸⁻⁸³², l'impianto di ICD è raccomandato per la prevenzione primaria della SCD nei pazienti con FEVS $\leq 35\%$ ^{812,830}. Inoltre, indipendentemente dai valori di FEVS, l'impianto di CD deve essere preso in considerazione anche nei pazienti che hanno un'indicazione alla stimolazione cardiaca permanente o che presentano aree cicatriziali significative alla RMC^{833,834}. Di fatto, come evidenziato in due recenti metanalisi^{821,832}, i pazienti con blocco AV completo sono ad aumentato rischio di VA (OR 2.19; $p<0.01$) e la presenza di aree cicatriziali alla RMC si associa a un rischio più elevato dell'endpoint composto di VA e morte (OR 10.74; $p<0.00001$). Per quanto non vi sia una definizione ampiamente accettata di LGE significativa, una LGE estesa a $\geq 9/29$ segmenti (17 segmenti del ventricolo sinistro e 12 segmenti

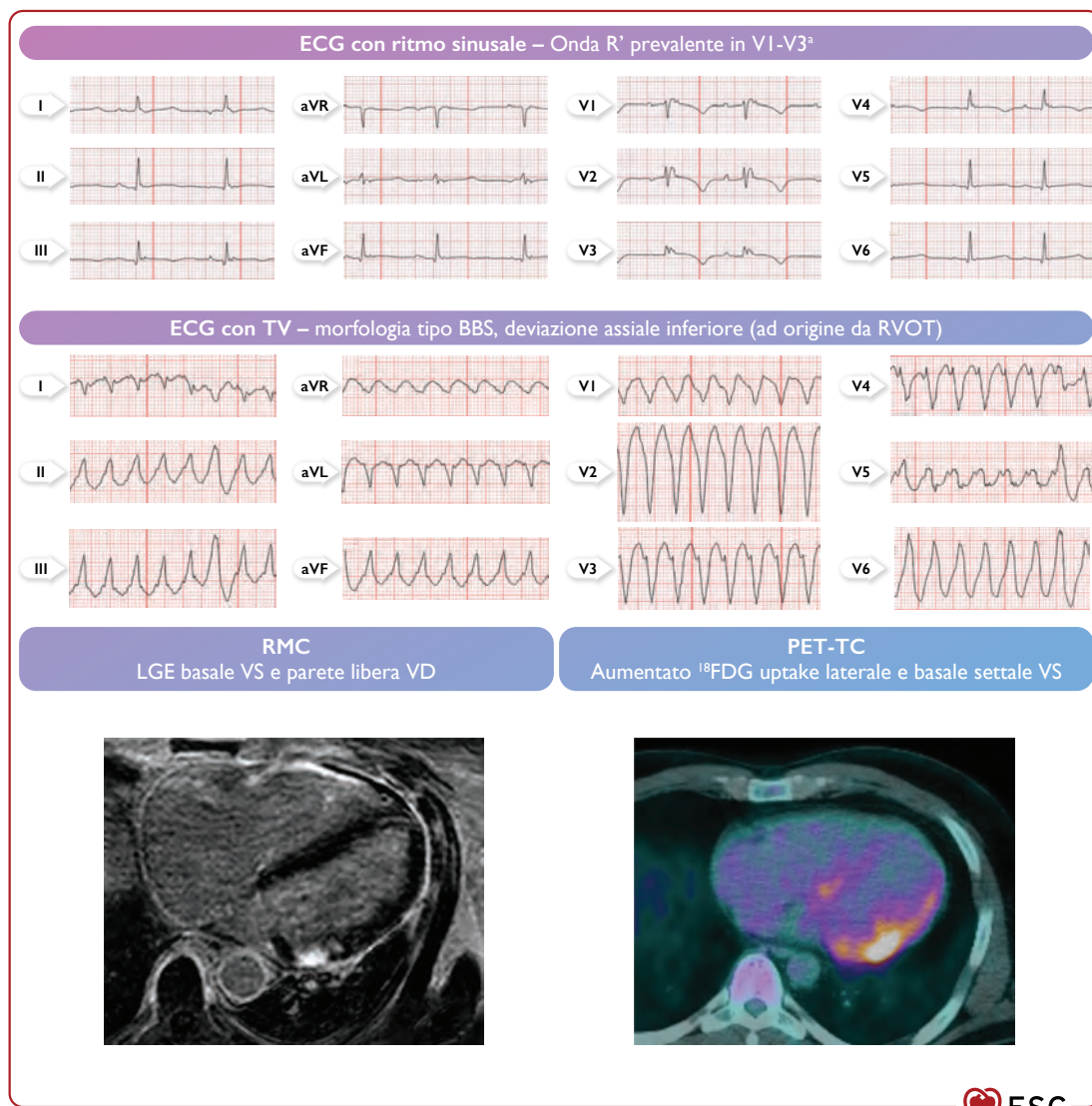


Figura 25. Tipiche caratteristiche della sarcoidosi cardiaca associata a tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa. BBS, blocco di branca sinistra; ECG, elettrocardiogramma; LGE, captazione tardiva di gadolinio; PET-TC, tomografia ad emissione di positroni-tomografia computerizzata; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

^aSi noti l'onda R' prevalente in V1-V3, un pattern di frequente riscontro nella sarcoidosi cardiaca con coinvolgimento ventricolare destro⁸⁴⁴.

del ventricolo destro) o ad almeno il 22% della massa VS è risultata associata ad endpoint aritmici^{820,827,835}.

La terapia con corticosteroidi rappresenta un caposaldo del trattamento della sarcoidosi cardiaca, ma gli effetti sull'insorgenza di VA sono stati documentati unicamente in studi osservazionali⁸³⁶⁻⁸³⁸. Ovviamente, tenuto conto della fisiopatologia della malattia, nei pazienti con sarcoidosi cardiaca l'infiammazione influisce sulla formazione di tessuto cicatriziale. Tuttavia, ad oggi non vi sono evidenze che dimostrino che le VA siano direttamente innescate dall'infiammazione attiva stessa. Di fatto, nei pazienti con sarcoidosi cardiaca un substrato intramurale o epicardico correlato all'area cicatriziale (localizzata prevalentemente nelle regioni perivalvolari) è responsabile della maggior parte delle TV⁸³⁹. Il substrato della TV è risultato più probabilmente localizzato in segmenti con

transmuralità cicatriziale alla RMC e un minor grado di infiammazione alla PET⁸⁴⁰. L'ablazione transcateretere può contribuire a prevenire lo sviluppo di TV^{839,841,842}, specialmente se il trattamento con AAD è inefficace⁸³⁷, ma il tasso di recidive resta comunque elevato^{752,839}, soprattutto quando l'ablazione viene eseguita in corso di infiammazione attiva e molti pazienti sono ancora in terapia con AAD^{839,843}.

7.1.4.3. Cardiomiopatia di Chagas

La malattia di Chagas è una patologia del miocardio causata dal parassita *Trypanosoma cruzi* e rappresenta la causa più frequente di cardiomiopatia non ischemica in America Latina. Dopo il periodo di incubazione, la stragrande maggioranza dei soggetti infetti manifesta sintomi lievi o è asintomatica e solo una minoranza (<1%) sviluppa miocardite acuta⁸⁴⁵. Cio-

nonostante, l'infezione può durare per l'intera vita e il 20-30% dei soggetti sviluppa una cardiomiopatia anni o decenni dopo l'infezione iniziale⁸⁴⁶, che può portare all'insorgenza di insufficienza cardiaca, blocco cardiaco e aritmie atriali e ventricolari. Nei pazienti con cardiomiopatia di Chagas la SCD, in particolare dovuta a FV, rappresenta la principale causa di morte^{847,848}. Un score di rischio sviluppato da Rassi et al.⁸⁴⁹ e la presenza di fibrosi miocardica con rilevazione di LGE alla RMC⁸⁵⁰ sono utili per valutare il rischio di morte in questa categoria di pazienti. Tuttavia, sono necessari studi prospettici per stabilire se tale stratificazione del rischio possa tradursi in un beneficio clinico a seguito dell'impianto di ICD, considerata anche l'elevata mortalità annua registrata nei pazienti con malattia di Chagas portatori di ICD⁸⁵¹.

L'impianto di ICD sembrerebbe ragionevole per la prevenzione secondaria della SCD nei pazienti con cardiomiopatia di Chagas, ma i risultati degli studi sui benefici e sui rischi correlati all'impianto di ICD in questi pazienti non sono univoci⁸⁵¹⁻⁸⁵⁶. Infatti, in una metanalisi di studi osservazionali, l'impianto di ICD (n=483) non ha determinato alcun beneficio rispetto al trattamento con amiodarone (n=115) per la prevenzione secondaria della SCD in pazienti con malattia di Chagas, in quanto che sono stati osservati analoghi tassi di mortalità annua per tutte le cause nei due gruppi (9.7% vs 9.6%)⁸⁵⁶. In un'altra metanalisi è stata riportata un'incidenza annua di shock inappropriati del 4.7% e un'elevata mortalità annua pari al 9.0% in 1041 pazienti con malattia di Chagas portatori di ICD⁸⁵¹.

In alcuni pazienti il trattamento con amiodarone⁸⁵⁷ e l'ablazione transcateretere⁸⁵⁸⁻⁸⁶⁰ si sono dimostrati efficaci nel controllare gli episodi di VA ricorrente. Come per diverse forme di miocardite, nella cardiomiopatia di Chagas il substrato aritmogeno è spesso localizzato in sede epicardica.

Tabella 36 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con cardiomiopatia di Chagas

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con cardiomiopatia di Chagas che presentano PVC sintomatici o TV deve essere preso in considerazione il trattamento con amiodarone allo scopo di ridurre il burden aritmico ⁸⁵⁷ .	IIa	C
Nei pazienti con cardiomiopatia di Chagas che presentano episodi ricorrenti di TVSM sintomatica o ricevono ripetuti interventi dell'ICD per TVSM e nei quali la terapia con AAD è inefficace, controindicata o non tollerata deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere da eseguirsi presso centri specializzati ^{859,860} .	IIa	C
Nei pazienti con cardiomiopatia di Chagas che presentano TV sintomatica e nei quali la terapia con AAD (amiodarone e beta-bloccanti) è inefficace o non tollerata può essere preso in considerazione l'impianto di ICD ^{851,854-856} .	IIb	C

AAD, farmaci antiaritmici; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; PVC, complessi ventricolari prematuri; TV, tachicardia ventricolare; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.1.5. Valvulopatie

Le malattie valvolari, sia nella fase preoperatoria che dopo correzione chirurgica, predispongono alla SCD. Negli studi di coorte più datati condotti in pazienti sintomatici non operati con stenosi aortica severa o insufficienza mitralica severa è stata riportata un'incidenza di SCD del 50-60%, anche se non è stata specificata l'incidenza di SCD dovuta a VA^{861,862}.

L'incidenza di SCD nei pazienti con protesi valvolare è compresa tra il 15% e il 30%, con un rischio annuo stimato dello 0.2-0.9%⁸⁶³. In un'ampia casistica di 1533 pazienti sottoposti a sostituzione di valvola aortica o mitralica, il 6% dei decessi era secondario ad aritmie⁸⁶⁴. In un recente report su 3726 pazienti sottoposti ad impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI), l'incidenza di SCD è stata del 5.6% ad un follow-up di 22 mesi, stando ad indicare che il rischio di SCD permane anche dopo intervento di sostituzione valvolare⁸⁶⁵.

Studi osservazionali di piccole dimensioni hanno dimostrato che i pazienti con disfunzione VS residua dopo chirurgia valvolare sottoposti a impianto di ICD ricevono shock appropriati ed hanno tassi di mortalità simili ai pazienti con cardiomiopatia ischemica o dilatativa⁸⁶⁶⁻⁸⁶⁸. L'impianto di ICD in questa categoria di pazienti deve quindi attenersi alle raccomandazioni previste per quelli con CMD/HNDCM.

Nei pazienti sottoposti a TAVI, la SCD è stata associata alla presenza di disturbi della conduzione di nuova insorgenza (BBS, QRS >160 ms) e ad una ridotta FEVS ($\leq 40\%$)⁸⁶⁵. In questi pazienti la SCD può essere secondaria a blocco AV avanzato e per l'indicazione alla stimolazione permanente si deve fare riferimento alle linee guida ESC 2021 su stimolazione cardiaca e CRT². Il ruolo della terapia con ICD nella prevenzione della SCD post-TAVI resta ancora da chiarire. In due recenti analisi retrospettive che hanno incluso un totale di 203 pazienti con FEVS persistentemente $\leq 35\%$, l'impianto di ICD non ha determinato alcun beneficio in termini di sopravvivenza, verosimilmente per l'elevato rischio concomitante di morte per scompenso cardiaco e per le relative comorbilità in questa popolazione^{869,870}.

Nei pazienti che sviluppano TVSM dopo sostituzione valvolare aortica è indicata la PES in considerazione dell'elevata probabilità di TV-BBR come meccanismo sottostante – un'aritmia potenzialmente curabile mediante ablazione transcateretere^{871,872}.

Nei pazienti con PVM è stato riportato un rischio annuo di SCD dello 0.2-0.4%^{873,874}, anche se molto probabilmente il numero complessivo di pazienti affetti da tale condizione colpiti da SCD è sottostimato, considerando che si tratta di una variante valvolare comune con una prevalenza stimata del 2-3% nella popolazione generale⁸⁷⁵.

Utilizzando criteri rigorosi per la diagnosi morfologica (degenerazione mixomatosa della valvola mitrale) post-mortem, il PVM è risultato associato al 7% di tutti i casi di SCD giovanile nel registro della regione Veneto in Italia²²⁸. Recenti studi anatomo-patologici e clinici su vittime di SCD con PVM o su pazienti con PVM e VA maggiori hanno fornito alcune informazioni sul potenziale substrato delle VA^{130,228,876-880}, in particolare negli studi anatomo-patologici è stata evidenziata alla RMC con LGE la presenza di fibrosi miocardica a carico della parete libera del ventricolo sinistro infero-basale e dei muscoli papillari²²⁸. Il processo di cicatrizzazione è risultato correlato allo stretch meccanico dovuto all'eccessiva mobilità dell'apparato valvolare mitralico secondaria a disgiunzione mitro-anulare e "curling" sistolico del lembo mitralico posteriore⁸⁷⁶.

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Queste osservazioni depongono per un ruolo promettente della RMC nella stratificazione del rischio aritmico in aggiunta ai tradizionali marker elettrofisiologici.

I criteri proposti per “sindrome aritmica da PVM” che sono stati associati ad un aumentato rischio di SCD sono i seguenti: soggetti giovani adulti (più spesso donne), prolungamento del QTc e/o onde T negative nelle derivazioni ECG inferiori, disgiunzione mitro-anulare, coinvolgimento bi-lembo all’ecocardiografia, PVC frequenti o TVP non sostenuta al monitoraggio Holter e/o al test da sforzo^{130,228,876-880}. La presenza di ridotta FEVS e/o di fibrosi miocardica alla RMC possono contribuire a definire meglio il profilo di rischio. Questi dati derivano prevalentemente da piccole casistiche retrospettive di pazienti sopravvissuti a SCD e da studi post-mortem. Pertanto, l’identificazione di questo ristretto gruppo di pazienti a rischio di SCD rimane complessa^{228,874} e non sono disponibili solidi dati a supporto delle raccomandazioni per la stratificazione del rischio di SCD nei pazienti con PVM.

Tabella 37 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con valvulopatie

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La PES con eventuale ablazione transcateretere è raccomandata nei pazienti con valvulopatia aortica e TVSM allo scopo di identificare ed ablate la TV-BBR, specialmente quando si sviluppa dopo un intervento valvolare ^{871,872,881} .	I	C
Nei pazienti con valvulopatia e disfunzione VS persistente dopo correzione chirurgica si raccomanda (quando possibile) l’impianto di ICD in prevenzione primaria secondo quanto raccomandato per la CMD/HNDCM ⁸⁶⁸ .	I	C

CMD, cardiomiopatia dilatativa; HNDCM, cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; PES, stimolazione elettrica programmata; TV-BBR, tachicardia ventricolare da rientro branca-branca; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.1.6. Cardiopatie congenite

I progressi compiuti nella riparazione chirurgica e nel trattamento farmacologico hanno determinato un miglioramento della prognosi a lungo termine dei bambini nati con cardiopatie congenite (CHD), tanto che oltre il 90% sopravvive oggi fino all’età adulta⁸⁸² e, di conseguenza, la prevalenza di CHD negli adulti è andata gradatamente aumentando⁸⁸³. A fronte di una maggiore riduzione dei decessi dovuti ad eventi perioperatori e ad insufficienza cardiaca precoce, la SCD è diventata la principale causa di morte negli adulti sottoposti ad intervento correttivo della CHD⁸⁸⁴. La combinazione di incisioni chirurgiche, tessuto cicatriziale miocardico e anomalie anatomiche nuove o residue costituisce il substrato per lo sviluppo di VA (Figura 26).

La stratificazione del rischio di SCD nei pazienti con CHD senza VA sostenuta documentata è tuttora problematica a causa della popolazione mista di pazienti, dell’assenza di RCT e dei dati derivati solo da studi osservazionali di dimensioni relativamente limitate. Nei pazienti con fisiologia biventricolare e ventricolo sinistro sistemico viene utilizzato il criterio standard di una FEVS ≤35% per selezionare quelli candidabili ad impiantare

Tabella 38 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stratificazione del rischio e la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con cardiopatia congenita

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Stratificazione del rischio e prevenzione primaria della SCD		
Tutti i pazienti con CHD		
Nei pazienti adulti affetti da CHD con fisiologia biventricolare e ventricolo sinistro sistemico che presentano scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA II/III) e FE ≤35% nonostante OMT per almeno 3 mesi è indicato l’impianto di ICD ^{885,886} .	I	C
Nei pazienti affetti da CHD con sincope presumibilmente di origine aritmogena e con disfunzione ventricolare di grado almeno moderato o TVSM inducibile alla PES deve essere preso in considerazione l’impianto di ICD ^{887,889,902} .	IIa	C
Nei pazienti con disfunzione avanzata del ventricolo unico e del VD sistemico associata ad altri fattori di rischio ^c può essere preso in considerazione l’impianto di ICD ^{890,891} .	IIb	C
Tetralogia di Fallot		
Nei pazienti sottoposti a riparazione di TOF con sintomi aritmici e TVNS deve essere presa in considerazione la valutazione elettrofisiologica, inclusa la PES ^{889,903-905} .	IIa	C
Nei pazienti sottoposti a riparazione di TOF con sintomi aritmici e PES positiva o che presentano altri fattori di rischio ^d in combinazione con PES positiva deve essere preso in considerazione l’impianto di ICD.	IIa	C
Nei pazienti sottoposti a riparazione di TOF senza sintomi aritmici ma che presentano altri fattori di rischio ^d può essere presa in considerazione la valutazione elettrofisiologica, inclusa la PES.	IIb	C
Nei pazienti sottoposti a riparazione di TOF candidati a sostituzione chirurgica o transcateretere della valvola polmonare possono essere presi in considerazione il mappaggio transcateretere preoperatorio e la resezione dell’istmo anatomico correlato alla TV da eseguire prima o durante l’intervento ⁸⁹⁴ .	IIb	C

CHD, cardiopatia congenita; FE, frazione di eiezione; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; NYHA, New York Heart Association; OMT, terapia medica ottimale; PES, stimolazione elettrica programmata; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCD, morte cardiaca improvvisa; TOF, tetralogia di Fallot; TV, tachicardia ventricolare; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VD, ventricolo destro.

^cClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^eEsistono solo pochi dati ed i fattori di rischio possono essere specifici della lesione, come TV non sostenuta, classe NYHA II/III, insufficienza severa della valvola atrioventricolare e ampio QRS ≥140 ms (trasposizione delle grandi arterie).

^dAltri fattori di rischio comprendono la disfunzione ventricolare sinistra o destra moderata, un’estesa area cicatriziale del VD alla RMC^{906,907}, una durata del QRS ≥180 ms^{886,908} e una marcata frammentazione del QRS^{909,910}.

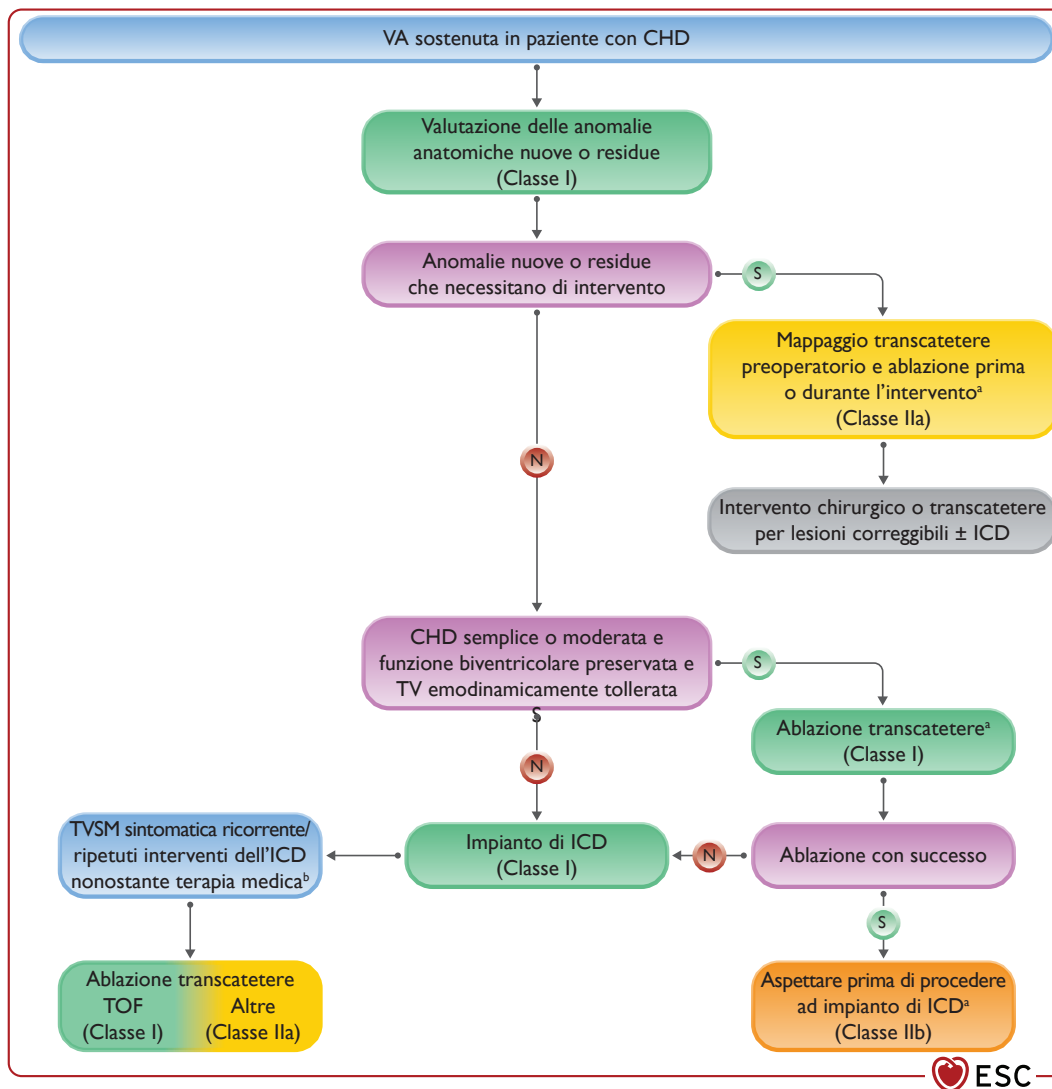


Figura 26. Algoritmo per la gestione delle aritmie ventricolari sostenute nei pazienti con cardiopatia congenita. CHD, cardiopatia congenita; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; N, no; S, si; TOF, tetralogia di Fallot; TV, tachicardia ventricolare; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare. ^aDati derivati da pazienti con TOF e relative lesioni. ^bIn caso di TOF, indipendentemente dall'insuccesso della terapia medica.

to di ICD in prevenzione primaria^{885,886}. Nei pazienti con sincope inspiegata, sintomi severi come palpitazioni o pre-sincope e TVNS, deve essere presa in considerazione la PES⁸⁸⁷. Nei pazienti asintomatici con tetralogia di Fallot (TOF) che presentano altri indicatori di substrato della VA, per una migliore stratificazione del rischio può essere utile una valutazione elettrofisiologica⁸⁸⁸. L'era chirurgica e le tecniche utilizzate influenzano il substrato delle VA ed è necessario tenere conto del rischio di VA. Ad esempio, la riparazione con patch transanulare nei pazienti con TOF è risultata associata ad un minor rischio di VA⁸⁸⁹. Il beneficio derivante dalla terapia con ICD in prevenzione primaria nei pazienti con ventricolo destro unico o sistemico è meno consolidato ed occorre tenere in considerazione i fattori specifici correlati alla malattia e al paziente^{890,891}.

Nei pazienti con CHD che presentano VA sostenuta o che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco è importante proce-

dere ad una valutazione completa dei fattori scatenanti, che comprenda l'imaging cardiaco (in particolare la RMC) e la valutazione emodinamica (Figura 26)⁸⁹². In presenza di anomalie anatomiche preesistenti o di nuovo riscontro che richiedono un intervento deve essere preso in considerazione il mappaggio pre- o intraoperatorio e la transezione del substrato della TV, in quanto potrebbero compromettere l'accesso in fase postoperatoria^{888,893,894}. La valutazione e le indagini preoperatorie sono particolarmente importanti nei pazienti con TOF sottoposti a sostituzione valvolare polmonare. In pazienti selezionati con CHD (come quelli sottoposti a riparazione con "baffle" interatriale per trasposizione delle grandi arterie o ad intervento di Fontan o con anomalia di Ebstein) deve essere presa in considerazione la valutazione e il trattamento della TVS a conduzione ventricolare rapida (come la tachicardia da rientro intra-atriale o la tachicardia da rientro AV)^{890,895,896}.

Tabella 39 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con cardiopatia congenita

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prevenzione secondaria della SCD e trattamento delle VA		
Tutti i pazienti con CHD		
Nei pazienti con CHD che presentano TV sostenuta si raccomanda di valutare le lesioni residue e le alterazioni strutturali di nuova insorgenza ^{892,893} .	I	B
Nei pazienti con CHD che presentano TV non tollerata o sopravvissuti ad arresto cardiaco dovuto a FV è indicato l’impianto di ICD dopo aver escluso le potenziali cause reversibili ^{349,350} .	I	C
Nei pazienti con CHD che presentano TVMS sintomatica ricorrente o che ricevono ripetuti interventi dell’ICD per TVMS non gestibile mediante terapia farmacologica o riprogrammazione dell’ICD deve essere presa in considerazione l’ablazione transcattere da eseguirsi presso centri specializzati ^{c 899-901} .	IIa	C
In pazienti selezionati con CHD (come quelli sottoposti a riparazione con “baffle” interatriale per trasposizione delle grandi arterie o ad intervento di Fontan o con anomalia di Ebstein) colpiti da arresto cardiaco deve essere presa in considerazione la valutazione e il trattamento della TVS a conduzione ventricolare rapida ^{890,895} .	IIa	C
Tetralogia di Fallot		
Nei pazienti sottoposti a riparazione della TOF che presentano TVSM o che ricevono appropriati interventi dell’ICD sintomatici ricorrenti per TVSM si raccomanda l’ablazione transcattere da eseguirsi presso centri specializzati ⁸⁹⁹⁻⁹⁰¹ .	I	C
Nei pazienti sottoposti a riparazione della TOF candidati a sostituzione chirurgica o transcattere della valvola polmonare deve essere preso in considerazione di eseguire il mappaggio transcattere preoperatorio o la transezione dell’istmo anatomico correlato alla TV prima o durante l’intervento ^{888,893,894} .	IIa	C
Nei pazienti sottoposti a riparazione di TOF con funzione biventricolare preservata e TVSM sintomatica, in alternativa all’impianto di ICD può essere presa in considerazione l’ablazione transcattere o la concomitante ablazione chirurgica da eseguirsi presso centri specializzati ^{899,901} .	IIb	C

CHD, cardiopatia congenita; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; SCD, morte cardiaca improvvisa; TOF, tetralogia di Fallot; TV, tachicardia ventricolare; TVS, tachicardia sopraventricolare; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cRaccomandazione di Classe I-B in caso di TOF.

In assenza di fattori reversibili identificabili si raccomanda l’impianto di ICD per la prevenzione secondaria della SCD^{349,350}. Anche se nella maggior parte dei casi vengono utilizzati i sistemi transvenosi che hanno il vantaggio di essere dotati di funzione anti-tachicardica e anti-bradicardica, l’ICD sottocutaneo può rappresentare un’alternativa in pazienti selezionati con accesso venoso limitato o con shunt intracardiaco.

Nei pazienti con CHD, lo sviluppo di TVM si verifica spesso in conseguenza di tachicardie da rientro quando gli istmi anatomici sono delimitati da valvole, patch e incisioni chirurgiche. I primi studi di mappaggio e ablazione, in particolare nei pazienti con TOF, hanno identificato gli istmi anatomici critici in sedi anatomiche riproducibili^{897,898}. Sulla base di questi presupposti, durante procedura di ablazione transcattere si può eseguire la ricostruzione e la transezione dell’istmo anatomico in ritmo sinusale utilizzando sistemi di mappaggio elettroanatomico, con tassi di successo in acuto dell’80%^{888,899-901}. Il blocco di conduzione a livello dell’istmo anatomico come endpoint procedurale, in aggiunta alla presenza di TV non inducibile, ha migliorato ulteriormente l’outcome a lungo termine dell’ablazione^{888,899}. Di conseguenza, l’ablazione transcattere è raccomandata in particolare nei pazienti con TOF che manifestano TVSM ricorrente. Data la complessità dei pazienti con CHD e del substrato della TV, tali procedure devono essere eseguite in centri con esperienza nell’ablazione transcattere in pazienti con CHD. L’ablazione transcattere può essere presa in considerazione in alternativa all’impianto di ICD in pazienti selezionati con TOF che presentano TVSM e funzione biventricolare preservata, a condizione che sia possibile raggiungere l’endpoint procedurale combinato di non inducibilità e blocco di conduzione a livello dell’istmo anatomico^{888,899}.

7.2. Malattie elettriche primarie

7.2.1. Fibrillazione ventricolare idiopatica

Nei sopravvissuti ad un arresto cardiaco improvviso la diagnosi di FV idiopatica deve essere posta, preferibilmente sulla base della documentazione degli episodi di FV, dopo aver escluso qualsiasi eziologia sottostante di natura strutturale, da canalopatia, metabolica o tossicologica^{135,222,911-913}. I test diagnostici includono gli esami ematochimici, l’ECG (comprensivo delle derivazioni alte), la TC cardiaca/angiografia coronarica, la telemetria/Holter, il test da sforzo, l’ecocardiogramma, il test con farmaci bloccanti i canali del sodio e la RMC (vedi Sezione 5.2.3, scenario 3)^{135,222,911}. Il test genetico può essere preso in considerazione per la ricerca dei geni coinvolti nelle canalopatie e nelle cardiomiopatie, con una resa nell’identificazione di mutazioni geniche del 3-17%^{249,914,915}. Può essere presa in considerazione anche la valutazione clinica dei parenti di primo grado, anche se la resa diagnostica è bassa. In particolare, resta da definire chiaramente quali implicazioni comporti il rilevamento di un ERP nei parenti asintomatici^{182,916}.

Nei pazienti con FV idiopatica, la terapia con ICD si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di morte aritmica del 68% rispetto al trattamento con amiodarone^{352,917-921} (Figura 27). In studi osservazionali con un follow-up medio di 5-6 anni, il 21.0-29.6% dei pazienti ha manifestato una recidiva aritmica a cui ha corrisposto un tasso annuale di shock erogati dall’ICD del 3.6-5.7%, mentre il 4.5-17.5% dei pazienti ha ricevuto shock inappropriati⁹¹⁹⁻⁹²¹. Per il trattamento in acuto di shock ricorrenti o storm aritmici sono stati impiegati l’isoproterenolo, il verapamil e la chinidina^{912,913,918,922-926}. In alcuni studi di piccole dimensioni, la chinidina è risultata estremamente efficace nel

ridurre e addirittura nel prevenire l'induzione dell'aritmia alla PES^{923,924,926}. Inoltre, in uno studio retrospettivo su 46 pazienti, ha determinato una riduzione media degli interventi dell'ICD da 7.5 shock per paziente in 2.9 anni a 0.9 shock per paziente in 3.7 anni, con una diminuzione degli storm aritmici ventricolari da 36 a 3 dopo l'inizio della terapia⁹²². L'ablazione transcateretere si è dimostrata efficace nei pazienti con episodi ricorrenti di FV innescati da PVC di analoga morfologia refrattari alla terapia medica (Figura 28)^{186,221,333,493,927-930}. Il più delle volte i PVC hanno origine dal sistema di Purkinje e possono essere soppressi con un elevato tasso di successo in acuto nell'87-100% dei casi^{186,221,333,493,927-930}. Un accurato mappaggio elettroanatomico può anche rivelare alterazioni strutturali localizzate (nel 62.5% dei casi in uno studio)²⁴⁸.

Tabella 40 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con fibrillazione ventricolare idiopatica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Valutazione diagnostica		
Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso si raccomanda di porre diagnosi di FV idiopatica, preferibilmente sulla base della documentazione degli episodi di FV, dopo aver escluso qualsiasi eziologia sottostante di natura strutturale, da canalopatia, metabolica o tossicologica ^{222,911} .	I	B
Nei parenti di primo grado dei pazienti con FV idiopatica può essere preso in considerazione di eseguire gli esami clinici (anamnesi, ECG ed ECG con registrazione delle derivazioni precordiali alte, test da sforzo, ecocardiogramma).	IIb	B
Nei pazienti con FV idiopatica può essere preso in considerazione di eseguire il test genetico per la ricerca dei geni correlati alle canalopatie e alle cardiomiopatie ^{249,278,914,915} .	IIb	B
Prevenzione secondaria della SCD e trattamento delle VA		
Nei pazienti con FV idiopatica è raccomandato l'impianto di ICD ^{352,917-919} .	I	B
Nei pazienti con FV idiopatica deve essere presa in considerazione la terapia con isoproterenolo per via endovenosa, verapamil o chinidina per il trattamento in acuto di storm aritmici o di ripetuti interventi dell'ICD ^{912,913,918,922-924,926} .	IIa	C
Nei pazienti con FV idiopatica deve essere presa in considerazione la terapia cronica con chinidina per la soppressione di storm aritmici o di ripetuti interventi dell'ICD ^{923,924} .	IIa	B
Nei pazienti con FV idiopatica che manifestano episodi ricorrenti di FV innescati da PVC di analoga morfologia refrattari alla terapia medica deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere ad opera di elettrofisiologi esperti ⁹²⁷⁻⁹³⁰ .	IIa	C

ECG, elettrocardiogramma; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; SCD, morte cardiaca improvvisa; PVC, complessi ventricolari prematuri; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.2.2. Sindrome del QT lungo (inclusa la sindrome del QT lungo acquisita)

La LQTS è caratterizzata da un intervallo QT prolungato e VA innescate prevalentemente dall'attivazione adrenergica, con un'età media alla presentazione di 14 anni. Nei pazienti asintomatici con LQTS non trattata, il tasso annuo di SCD è stimato essere al di sotto dello 0.5%⁸², mentre raggiunge circa il 5% in quelli con storia di sincope⁹³¹.

Almeno 17 geni con varianti rare sono stati associati alla LQTS⁹³², anche se per alcuni dei geni identificati ne è stata messa in discussione la causalità¹⁶⁶. Le mutazioni geniche universalmente riconosciute sono quelle responsabili della LQT1, LQT2 e LQT3, che coinvolgono rispettivamente i geni *KCNQ1*, *KCNH2* e *SCN5A*, i cui fattori scatenanti gene-specifici sono l'esercizio fisico (LQT1), lo stress emotivo (LQT2) e il sonno (LQT3). Lo screening genetico consente di identificare una mutazione causativa nel 75% dei casi di LQTS e tre geni principali sono responsabili del 90% dei casi con genotipo positivo¹⁷⁸. I tipi di LQTS possono essere raggruppati nelle seguenti tre categorie:

- 1) LQTS a trasmissione autosomica dominante (prevalenza di 1 su 2500) senza manifestazioni extracardiache.
- 2) LQTS a trasmissione autosomica dominante con manifestazioni extracardiache, che comprende:
 - a) la sindrome di Andersen-Tawil (LQT7), sempre più considerata un'entità a sé stante^{933,934},
 - b) la sindrome di Timothy (LQT8), caratterizzata da prolungamento del QT, sindattilia, malformazioni cardiache, disturbi dello spettro autistico e dismorfismi⁹³⁵.
- 3) LQTS a trasmissione autosomica recessiva (sindrome di Jervell e Lange-Nielsen), che combina un intervallo QT estremamente prolungato con sordità congenita⁹³⁶.

Questa task force conferma i criteri diagnostici proposti nella versione precedente delle linee guida: per la diagnosi clinica viene utilizzato un QTc ≥ 480 ms o uno score di rischio per LQTS > 3 ⁹³⁷ (Tabella 10, Figure 29 e 30). Tuttavia, in presenza di sincope aritmica o arresto cardiaco, è sufficiente un QTc ≥ 460 ms per porre diagnosi di LQTS. Nei pazienti con ampi complessi QRS (es. in presenza di stimolazione ventricolare o difetti di conduzione ventricolare) può rivelarsi problematico stabilire la durata dell'intervallo QT e, in tali contesti, è stato proposto di adottare una formula con aggiustamento del QT in funzione della durata del QRS⁹³⁸. Durante la misurazione del QT, il passaggio rapido del paziente dalla posizione supina a quella eretta può essere utile per la diagnosi di LQTS^{232,939}. Il test con adrenalina non è raccomandato come strumento diagnostico di routine, in quanto ha una scarsa riproducibilità¹³⁷. Nei pazienti con diagnosi clinica di LQTS si raccomanda di eseguire un test e un counseling genetico presso centri specializzati nell'ottica di implementare una gestione genotipo-specifica e di identificare i parenti a rischio. Nei parenti nei quali sia stata identificata una mutazione ma che non presentano un prolungamento del QT deve comunque essere posta diagnosi di LQTS, in quanto sono a rischio di VA anche se meno frequentemente dei pazienti con fenotipo positivo⁹⁴⁰.

Tutti i pazienti affetti da LQTS devono ricevere consigli volti ad evitare l'ipokaliemia, l'uso di farmaci che prolungano l'intervallo QT e fattori scatenanti genotipo-specifici⁹⁴¹⁻⁹⁴³. I beta-bloccanti sono raccomandati in tutti i pazienti con LQTS ed i beta-bloccanti non selettivi come il nadololo e il propranololo hanno una maggiore efficacia nel ridurre il

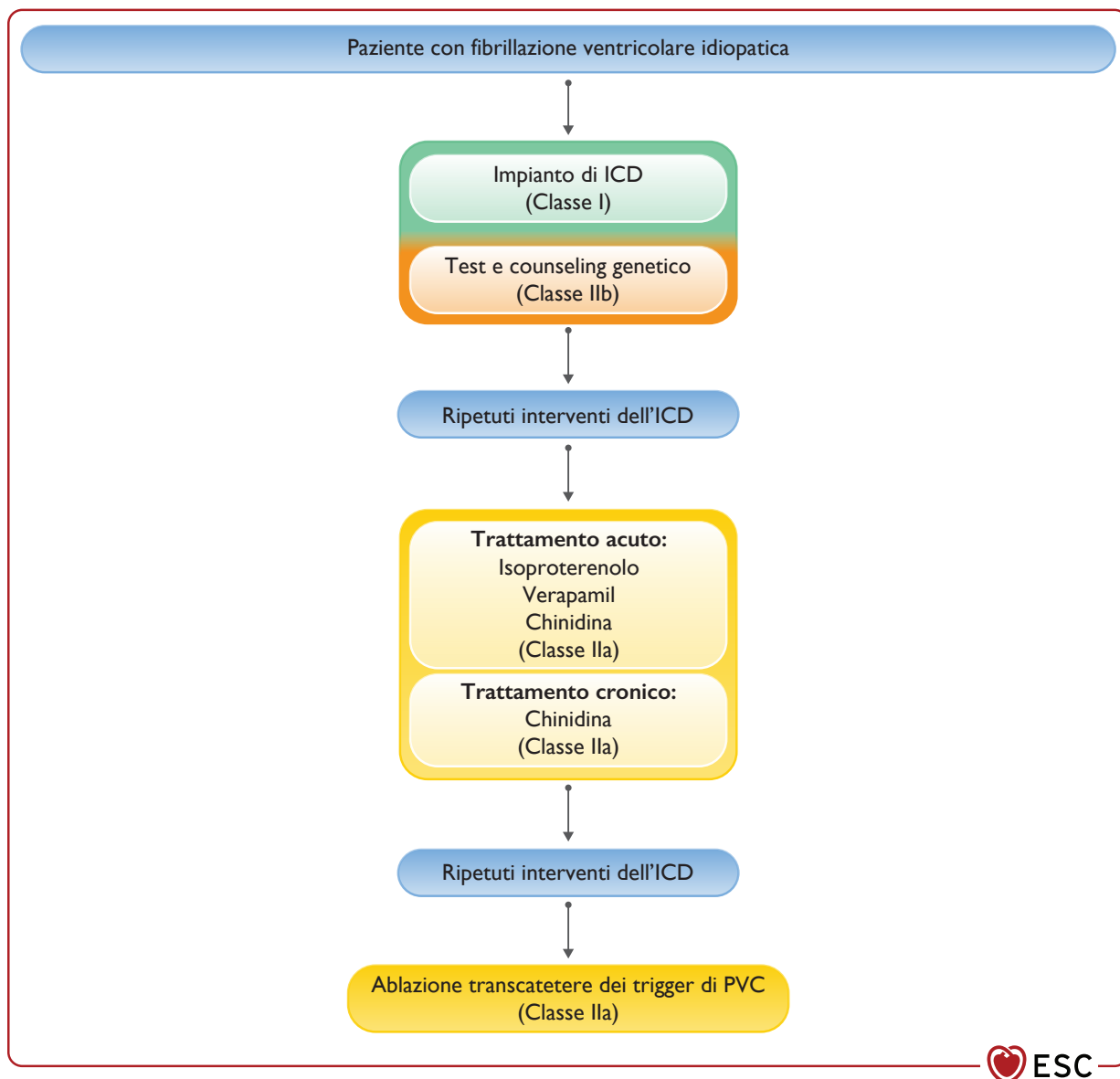


Figura 27. Algoritmo per la gestione dei pazienti con fibrillazione ventricolare idiopatica. ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; PVC, complessi ventricolari prematuri.

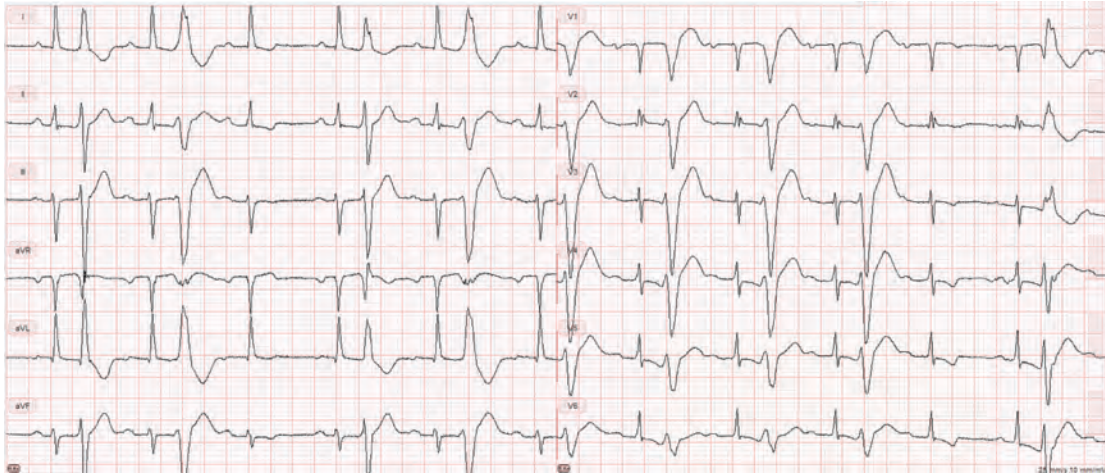
rischio aritmico^{940,944-946}. Per la stima del rischio individuale occorre tenere conto dei parametri clinici, elettrocardiografici e genetici⁸². Recentemente, la stratificazione del rischio basata sulla durata dell'intervallo QT e sul genotipo è stata incorporata in un calcolatore del rischio per LQTS (il modello 1-2-3 LQTS Risk)⁹⁴⁷.

L'utilità del test genetico è data dalla necessità di evitare rischi genotipo-specifici e dalla possibilità di impiego della mexiletina come trattamento genotipo-specifico in caso di LQTS3, in quanto tale farmaco riduce la durata dell'intervallo QT e l'occorrenza di episodi aritmici⁹⁴⁸. Da sottolineare che diverse mutazioni nel gene *SCN5A* mostrano una risposta differente alla mexiletina. Ad esempio, determinate mutazioni identificate in pazienti non responsivi alla mexiletina hanno mostrato un profilo elettrofisiologico distintivo all'analisi *in vitro*^{949,950}. Inoltre, nel caso di mutazioni responsabili di sin-

dromi sovrapponibili, la mexiletina a differenza della flecainide non induce un'elevazione del tratto ST⁹⁵¹. In considerazione del ruolo incerto dei beta-bloccanti nella LQTS3, non vi sono indicazioni in merito alla modalità di somministrazione della mexiletina se in monoterapia o in combinazione con beta-bloccanti. Tenuto conto che non tutti i pazienti sono responsivi alla terapia con mexiletina, prima di prescrivere un trattamento cronico è consigliabile eseguire un test orale per verificare se il QTc si riduca di almeno 40 ms⁹⁴⁸.

I sopravvissuti ad un arresto cardiaco hanno un elevato rischio di recidive, anche quando in trattamento con beta-bloccanti (il 14% entro 5 anni dall'inizio della terapia), il che depone a favore dell'impianto di ICD in questa categoria di pazienti⁹⁵². Inoltre, l'impianto di ICD è indicato anche nei pazienti che sono andati incontro a sincope e/o VA nonostante terapia farmacologica ottimale, in quanto

ECG in ritmo sinusale – PVC ad intervallo di accoppiamento breve



Tracciati telemetrici – PVC ad intervallo di accoppiamento breve con conseguente FV

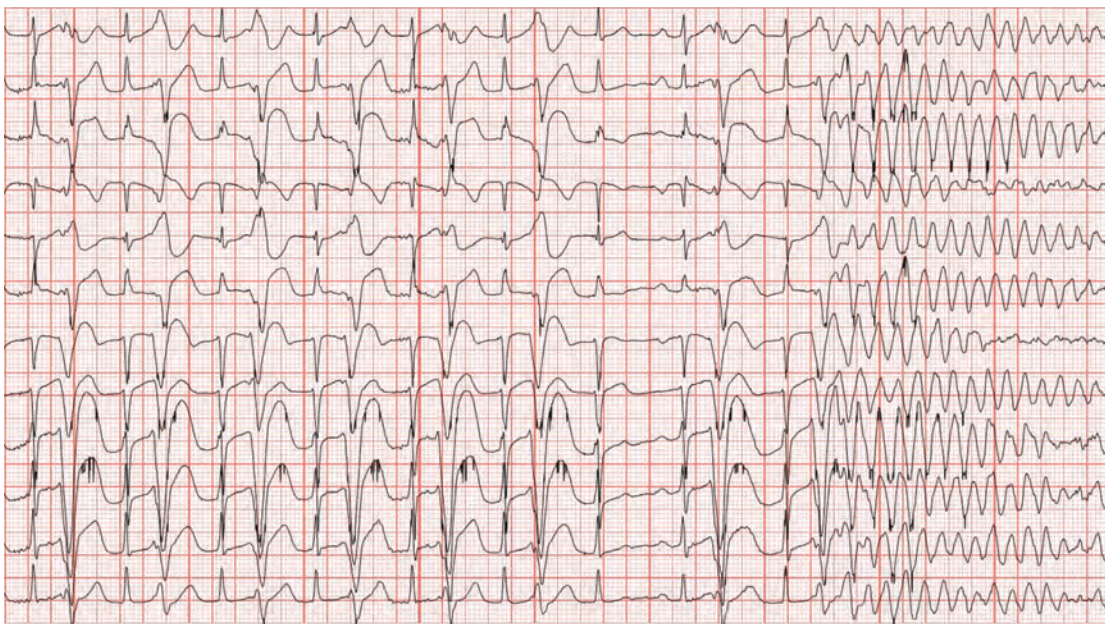


Figura 28. Fibrillazione ventricolare idiopatica innescata da complessi ventricolari prematuri ad intervallo di accoppiamento breve. ECG, elettrocardiogramma; FV, fibrillazione ventricolare; PVC, complessi ventricolari prematuri.

gli eventi sincopali si associano ad aumentato rischio di arresto cardiaco^{953,954}. Le donne affette da LQTS, in particolare LQT2, presentano un rischio aritmico più elevato sia durante la gravidanza che soprattutto nel primo anno post-partum⁹⁵⁵. I portatori silenti di mutazioni patogene presentano un modesto rischio di eventi cardiaci, anche se non del tutto trascurabile, e in questa categoria di pazienti deve essere presa in considerazione la somministrazione di beta-bloccanti⁹⁵⁶.

La LCSD è raccomandata nei pazienti sintomatici refrattari quando la terapia con ICD è controindicata o rifiutata dal paziente, o nei portatori di ICD in trattamento con beta-bloccanti che ricevono frequenti shock. Ciò è supportato dall'evidenza che la LCSD, soprattutto se eseguita con tecnica video-assistita, è sicura ed efficace⁹⁵⁷, ben tollerata⁹⁵⁸ e non influisce negativamente sulla performance cardiovascolare⁹⁵⁹. Tuttavia, poiché l'intervento non è scevro da complicanze e metà dei pazienti sviluppa eventi dopo la procedura, nei pa-

Tabella 10. Score modificato per la diagnosi di sindrome del QT lungo.

Reperti		Punteggio	
ECG	QTc	≥480 ms	3.5
		460-479 ms	2
		450-459 ms (nei maschi)	1
		≥480 ms a 4 min di recupero al test da sforzo	1
	Torsioni di punta		2
	Alternanza dell'onda T		1
	Onda T "notched" in 3 derivazioni		1
Bassa frequenza cardiaca in rapporto all'età		0.5	
Storia clinica	Sincope	Da stress	2
		Non da stress	1
Storia familiare	Familiari con LQTS accertata		1
	SCD inspiegata prima dei 30 anni in parente di primo grado		0.5
Reperto genetico	Mutazione patogena		3.5

ECG, elettrocardiogramma; LQTS, sindrome del QT lungo; SCD, morte cardiaca improvvisa. La diagnosi di LQTS viene posta a fronte di uno score >3.

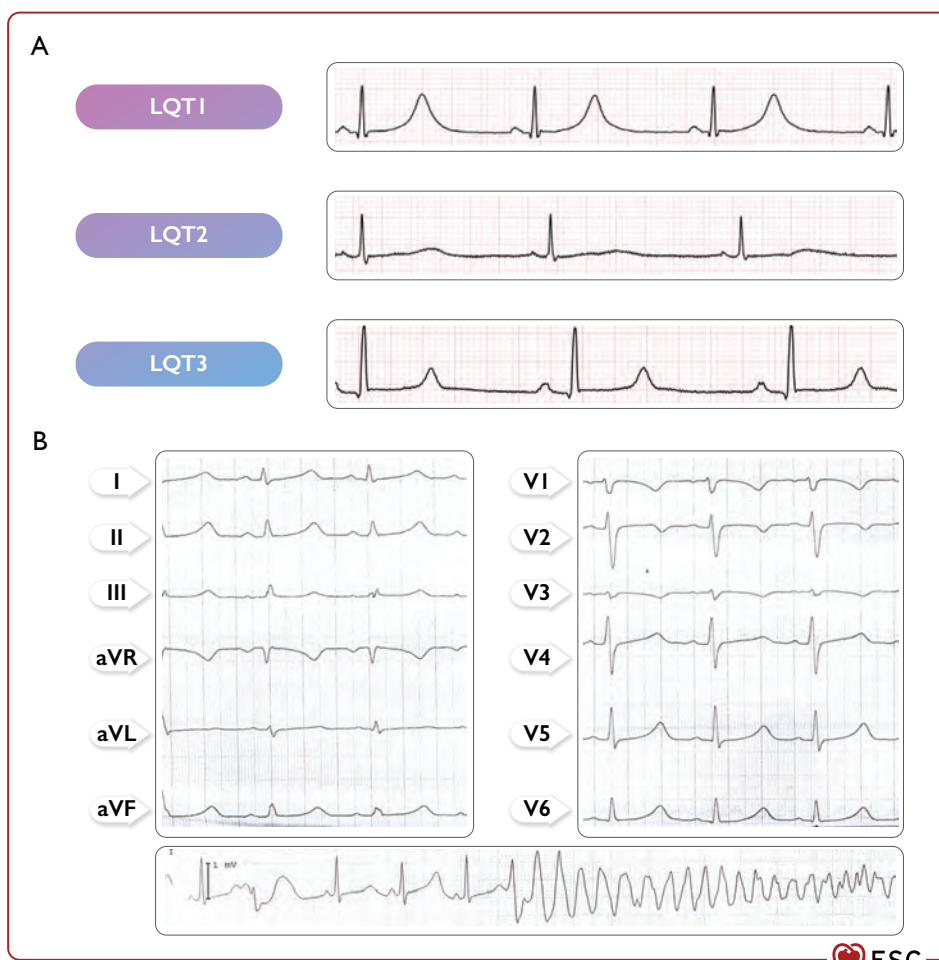


Figura 29. Traccati ECG tipici della sindrome del QT lungo e della tachicardia ventricolare da torsione di punta. (A) ECG dei tre principali fenotipi di sindrome del QT lungo (LQT). (B) Esempio di torsione di punta in paziente di sesso maschile con una mutazione nel gene *SCN5A* (c.1238C>A, p.A413E).

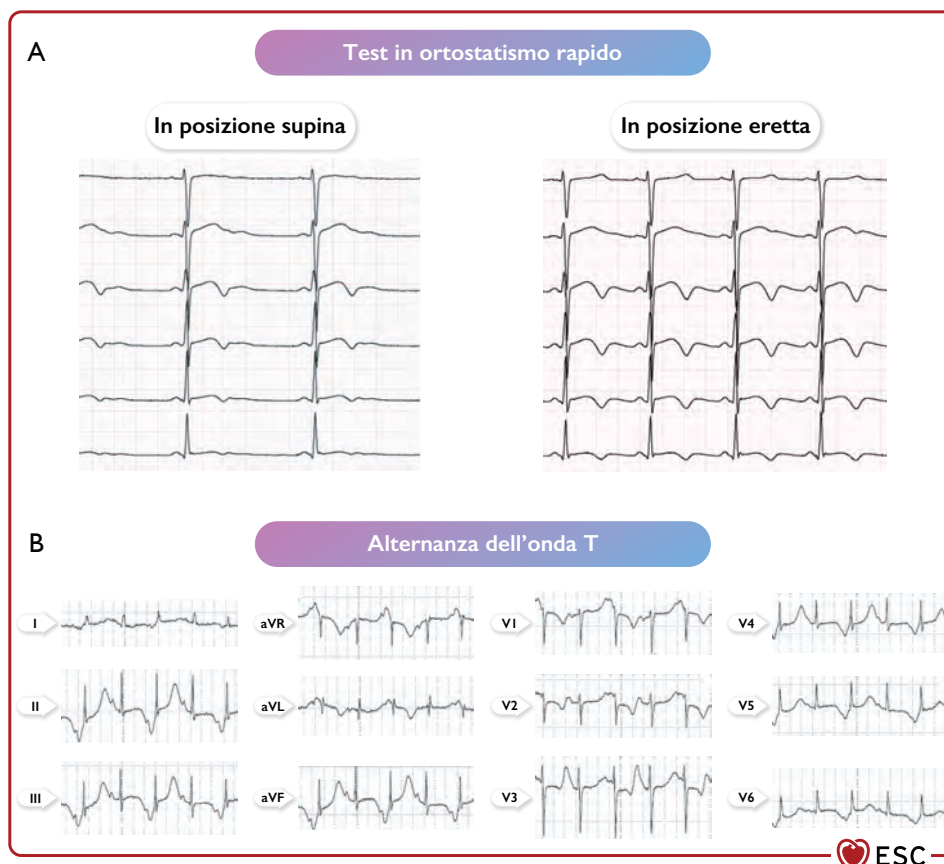


Figura 30. Alterazioni ECG al rapido passaggio alla posizione ortostatica e alternanza dell'onda T nei pazienti con sindrome del QT lungo. (A) Alterazioni ECG al rapido passaggio alla posizione ortostatica in un paziente di sesso maschile con mutazione nel gene *KCNH2* (p.S818L), si osserva un minore adattamento dell'intervallo QT all'incremento di frequenza cardiaca. (B) Alternanza dell'onda T in un paziente di sesso maschile con mutazione nel gene *CACNA1C* (p.G406R).

Tabella 41 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con sindrome del QT lungo

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Diagnosi		
Si raccomanda che la diagnosi di LQTS sia posta in presenza di un QTc ≥ 480 ms in ripetuti ECG a 12 derivazioni indipendentemente dalla sintomatologia o a fronte di uno score di rischio per LQTS >3 .	I	C
Nei pazienti con LQTS clinicamente accertata si raccomanda il test e counseling genetico.	I	C
Si raccomanda che la diagnosi di LQTS sia posta dopo aver identificato una mutazione patogena, indipendentemente dalla durata del QT.	I	C
La diagnosi di LQTS deve essere presa in considerazione in presenza di un QTc ≥ 460 ms e <480 ms in ripetuti ECG a 12 derivazioni nei pazienti con episodio sincopale in assenza di cause secondarie di prolungamento del QT ^{952,962,963} .	IIa	C
L'esecuzione routinaria del test con adrenalina non è raccomandato nei pazienti con LQTS ¹³⁷ .	III	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni generali per la prevenzione della SCD		
Nei pazienti con LQTS si raccomanda di: <ul style="list-style-type: none"> Evitare farmaci che inducono un prolungamento del QT^c. Evitare e correggere gli squilibri elettrolitici. Evitare fattori scatenanti pro-aritmici genotipo-specifici⁹⁴³. 	I	C
Nei pazienti con LQTS che presentano un intervallo QT prolungato è raccomandato il trattamento con beta-bloccanti, preferibilmente non selettivi (nadololo o propranololo), allo scopo di ridurre il rischio di eventi aritmici ^{940,945,946} .	I	B
Nei pazienti con LQT3 che presentano un intervallo QT prolungato è indicato il trattamento con mexiletina ⁹⁴⁸ .	I	C
Nei pazienti portatori di mutazioni patologiche con normale intervallo QTc deve essere preso in considerazione il trattamento con beta-bloccanti ⁸² .	IIa	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Stratificazione del rischio, prevenzione della SCD e trattamento delle VA		
Nei pazienti con LQTS sopravvissuti ad arresto cardiaco è raccomandato l'impianto di ICD in aggiunta al trattamento con beta-bloccanti ^{952,953,962,963} .	I	B
Nei pazienti con LQTS sintomatica ^d in terapia beta-bloccante e genotipo-specifica è raccomandato l'impianto di ICD.	I	C
Nei pazienti con LQTS sintomatica ^d , la LCSD è raccomandata quando: (a) la terapia con ICD è controindicata o rifiutata dal paziente; (b) il paziente è portatore di ICD ed è già in terapia beta-bloccante e genotipo-specifica ma riceve shock ripetuti o manifesta episodi sincopali dovuti a VA ^{541,957-959} .	I	C
Nei pazienti con LQTS sintomatica ^d intolleranti o con controindicazioni alla terapia beta-bloccante e genotipo-specifica alle dosi terapeutiche devono essere presi in considerazione l'impianto di ICD e la LCSD.	IIa	C
Nei pazienti con LQTS deve essere preso in considerazione di stimare il rischio aritmico prima di iniziare la terapia genotipo-specifica e basata sulla durata dell'intervallo QTc ⁹⁴⁰ .	IIa	C
Nei pazienti con LQTS asintomatica con un profilo ad alto rischio (in base al sistema 1-2-3 LQTS Risk), in aggiunta alla terapia medica genotipo-specifica (con mexiletina nei pazienti con LQT3), può essere preso in considerazione l'impianto di ICD ^{82,940,947,948} .	IIb	B
Lo studio elettrofisiologico invasivo non è raccomandato nei pazienti con LQTS ⁹⁶¹ .	III	C

ECG, elettrocardiogramma; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LCSD, denervazione simpatica cardiaca sinistra; LQTS, sindrome del QT lungo; SCD, morte cardiaca improvvisa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^c<http://www.crediblemeds.org>.

^dSincope aritmica o VA non emodinamicamente tollerata.

zienti ad alto rischio non deve essere ritenuta un'alternativa all'impianto di ICD⁹⁶⁰. La terapia profilattica con ICD in aggiunta all'OMT può essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici con LQTS classificati ad alto rischio in base al modello 1-2-3 LQTS Risk⁹⁴⁷. La PES non è utile per la stratificazione del rischio nei pazienti con LQTS⁹⁶¹.

Nella Figura 31 è illustrato l'algoritmo per la gestione dei pazienti con LQTS.

7.2.3. Sindrome di Andersen-Tawil di tipo 1

La sindrome di Andersen-Tawil di tipo 1, classificata anche come LQT7, è una patologia rara (1/1 000 000) caratterizzata da tre sintomi principali: frequenti VA (es. TV bidirezionale), dismorfismi e paralisi periodica⁹⁶⁴⁻⁹⁶⁷. La mutazione patogena "loss of function" del gene *KCNJ2*⁹⁶⁸, causando

una riduzione della corrente dei canali del potassio I_{K1} , determina un aumento dell'ampiezza dell'onda U invece che un prolungamento del QT^{964,967-970}. Gli episodi sincopali e la documentazione di TV sono risultati associati a VA potenzialmente fatali, che si sono verificate nel 7.9% dei pazienti in uno studio con follow-up di 5 anni⁹⁶⁷. Nei pazienti con TV emodinamicamente non tollerata o sopravvissuti ad un arresto cardiaco si raccomanda l'impianto di ICD^{964,967}. La flecainide e/o i beta-bloccanti sembrerebbero efficaci nel ridurre gli episodi di VA^{964,970,971}, mentre l'amiodarone può avere effetti pro-aritmici e deve essere somministrato unicamente nei pazienti portatori di ICD⁹⁶⁷. Nei pazienti con sincope nonostante terapia medica deve essere discussa l'opportunità di procedere o meno ad impianto di ICD o ILR⁹⁶⁷.

Tabella 42 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con sindrome di Andersen-Tawil

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Diagnosi		
Nei pazienti con sospetta sindrome di Andersen-Tawil è raccomandato il test genetico ^{964,967} .	I	C
La diagnosi di sindrome di Andersen-Tawil deve essere presa in considerazione nei pazienti senza SHD che presentano almeno due delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • onde U prominenti associate o meno a prolungamento dell'intervallo QT • PVC/TV bidirezionali e/o polimorfi • disturbi da dismorfismo • paralisi periodica • mutazione patogena "loss of function" del gene <i>KCNJ2</i>^{964,965,967,972}. 	IIa	C
Stratificazione del ritmo, prevenzione della SCD e trattamento delle VA		
Nei pazienti con sindrome di Andersen-Tawil rianimati da un arresto cardiaco o che presentano TV sostenuta non tollerata è raccomandato l'impianto di ICD ^{964,967} .	I	C
Per il trattamento delle VA, nei pazienti con sindrome di Andersen-Tawil deve essere presa in considerazione la terapia con beta-bloccanti e/o flecainide associata o meno ad acetazolamide ^{964,970} .	IIa	C
Nei pazienti con sindrome di Andersen-Tawil e sincope inspiegata deve essere preso in considerazione l'impianto di ILR.	IIa	C
Nei pazienti con sindrome di Andersen-Tawil e pregressa sincope inspiegata o che soffrono di TV sostenuta tollerata può essere preso in considerazione l'impianto di ICD ⁹⁶⁷ .	IIb	C

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; ILR, loop recorder impiantabile; PVC, complessi ventricolari prematuri; SCD, morte cardiaca improvvisa; SHD, cardiopatia strutturale; TV, tachicardia ventricolare; VA, aritmia ventricolare.

ECG, elettrocardiogramma; LQTS, sindrome del QT lungo.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

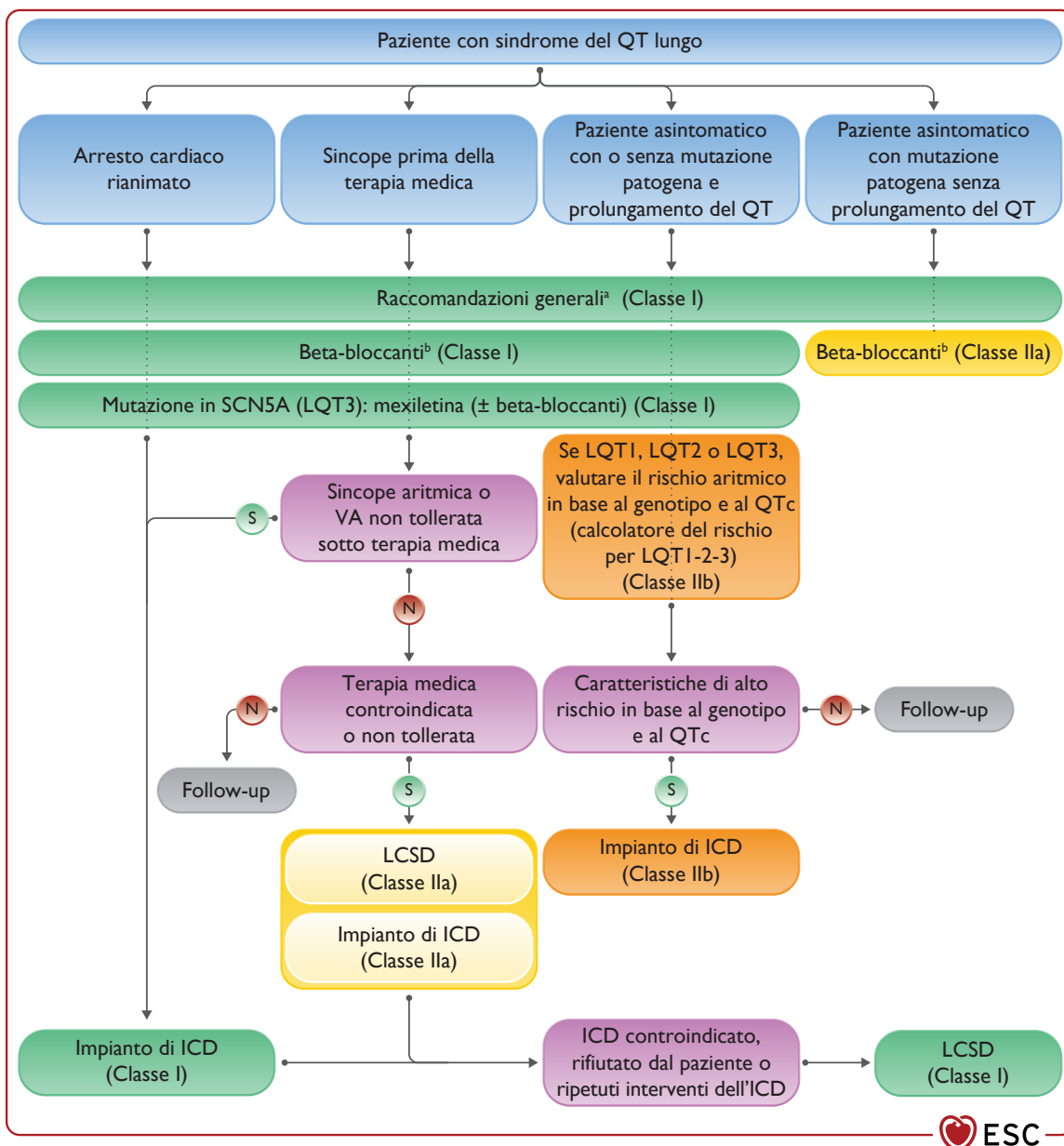


Figura 31. Algoritmo per la gestione dei pazienti con sindrome del QT lungo.

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LCSD, denervazione simpatica cardiaca sinistra; N, no; S, si; VA, aritmia ventricolare.

^aRaccomandazioni generali: evitare i farmaci che inducono un prolungamento dell'intervallo QT (<http://www.crediblemeds.org>), correggere le alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia, ipomagnesemia e ipocalcemia), evitare fattori scatenanti pro-aritmici genotipo-specifici (nuoto strenuo nella LQT1, esposizione a forti rumori nella LQT2).

^bBeta-bloccanti da preferire: nadololo e propranololo.

7.2.4. Sindrome di Brugada

Il pattern ECG di BrS di tipo 1, caratterizzato da un'elevazione del punto J >2 mV con soprasslivellamento del tratto ST "a tenda" e inversione dell'onda T in almeno una derivazione pre-cordiale destra, V1 o V2 a livello del secondo, terzo o quarto spazio intercostale (Figura 32), può presentarsi spontaneamente o può essere indotto dall'esposizione a farmaci bloccanti i canali del sodio o da stati febbrili^{135,231,973-978}. È assolutamente necessario escludere altre condizioni che possano giustificare il pattern di tipo 1, vale a dire le cosiddette fenocopie⁹⁷⁹.

La diagnosi di BrS viene posta nei pazienti con un pattern tipico all'ECG di BrS di tipo 1 spontaneo indipendentemente dalla sintomatologia e in assenza di altre patologie cardiache, data la sua rarità nella popolazione generale e del rischio associato^{231,979,980}. Il pattern di tipo 1 può anche essere indotto dalla somministrazione di farmaci bloccanti i canali del sodio in occasione del test provocativo eseguito in pazienti con sospetta BrS occulta nei quali non sia stato rilevato un pattern ECG di BrS di tipo 1 spontaneo^{135,136,231,387,973,978,981-985}. Tuttavia, i test farmacologici provocativi o gli stati febbrili sono meno

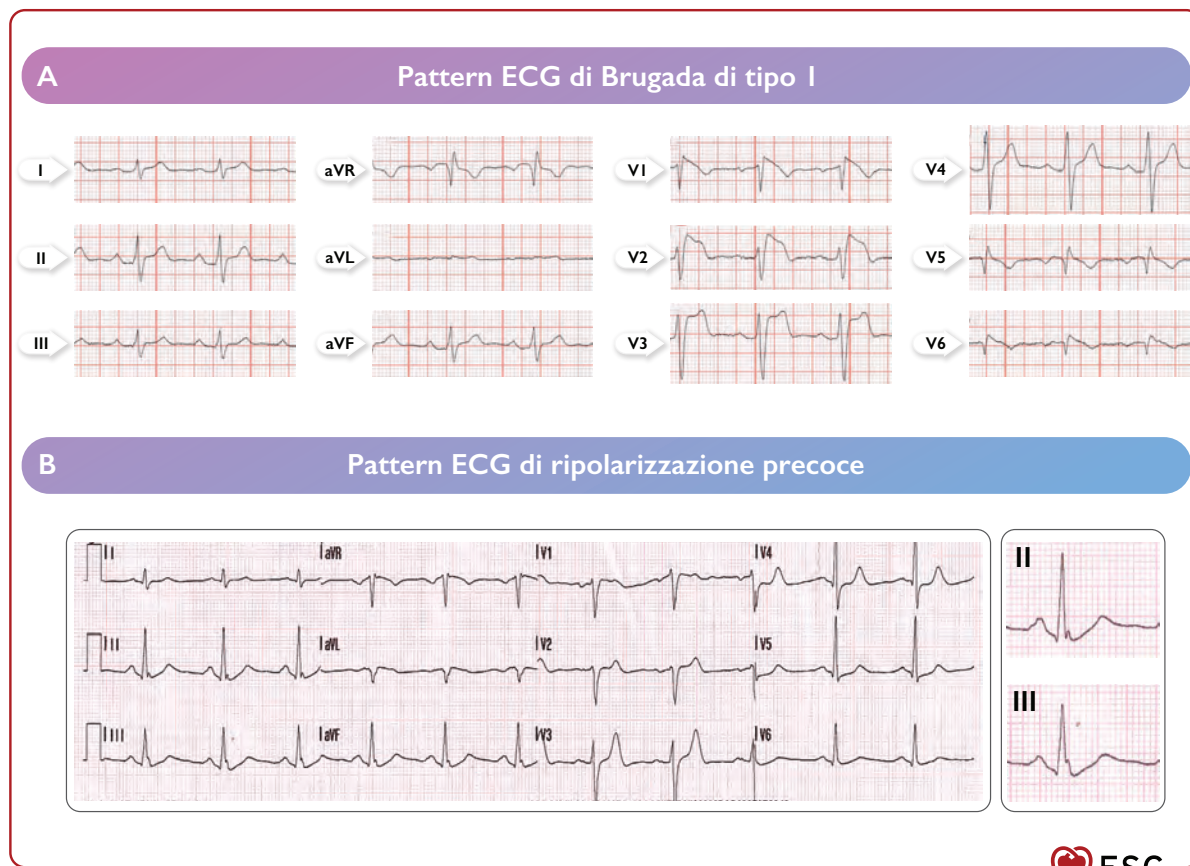


Figura 32. Esempi tipici di (A) pattern di Brugada di tipo 1 e (B) pattern di ripolarizzazione precoce all'elettrocardiogramma (ECG).

specifici di quanto ritenuto in passato, con una prevalenza riportata in uno studio del 2-4% in soggetti sani e più elevata nei pazienti con tachicardia da rientro nodale AV o da via accessoria^{977,978,986}. Secondo il parere di questa task force, un pattern ECG di tipo 1 indotto richiede il riscontro di ulteriori caratteristiche cliniche quali TVP/FV documentata, sincope aritmica o un'anamnesi familiare rilevante.

La resa diagnostica del test genetico nei pazienti con BrS è di circa il 20%, con mutazioni individuate unicamente sul gene *SCN5A*^{164,980}. Nelle famiglie portatrici della mutazione a carico del gene *SCN5A* è stato osservato un mismatch tra fenotipo e genotipo, dovuto agli effetti variabili della severità della mutazione e all'impiego di uno score di rischio poligenico derivato da studi di associazione sull'intero genoma^{170,979,987}. Dati recenti indicano anche una potenziale valenza prognostica^{988,989}.

I farmaci psicotropi, alcuni AAD, gli agenti anestetici, la cocaina, l'abuso di bevande alcoliche e la febbre sono tutti potenziali fattori scatenanti che possono esacerbare il pattern ECG di tipo 1 e predisporre all'insorgenza di FV^{231,297}. Nei pazienti rianimati da un arresto cardiaco è stata riportata un'incidenza di FV recidivante del 48% a 10 anni. L'impianto di ICD è quindi indicato nei pazienti sintomatici con BrS sopravvissuti ad un arresto cardiaco o con VA sostenuta spontanea documentata (Figura 33)^{980,990-994}. Circa un terzo dei pazienti con BrS va incontro ad un episodio sincopale⁹⁹⁵. I pazienti con BrS con sincope inspiegata hanno un rischio di eventi aritmici 4

volte più elevato rispetto ai pazienti asintomatici^{155,990-992,994,996}. Un'anamnesi dettagliata, che evidenzia l'assenza di prodromi o di trigger specifici, è fondamentale per poter distinguere la sincope aritmica da quella non aritmica, anche se l'eziologia della sincope resta comunque difficile da determinare nel 30% dei pazienti con BrS. In studi di piccole dimensioni, l'aritmia rilevata dall'ILR ha portato a modificare la gestione clinica nel 20-36% dei pazienti con BrS e sincope inspiegata⁹⁹⁷⁻⁹⁹⁹.

La maggioranza dei pazienti con BrS di nuova diagnosi è asintomatica, con un'incidenza di eventi aritmici dello 0.5% all'anno^{1000,1001}. La stratificazione del rischio rimane problematica. Un pattern ECG di tipo 1 spontaneo, così come altri marker ECG quali un pattern di ripolarizzazione precoce e la frammentazione del QRS, sono risultati associati a un rischio più elevato^{980,992,1002,1003}. Alcuni di questi marcatori sono stati incorporati negli score di rischio, ma la loro utilità nei pazienti a rischio intermedio è comunque limitata^{1004,1005}. Il ricorso allo studio elettrofisiologico è tuttora oggetto di dibattito. In un'analisi multicentrica di dati aggregati, l'induzione di VA sostenuta durante studio elettrofisiologico è risultata associata a un rischio più elevato di sviluppare VA¹⁵⁵, ma comportando una possibile modifica della gestione clinica solo nei pazienti asintomatici con ECG di tipo 1 spontaneo.

In caso di interventi ripetuti dell'ICD, il trattamento con chinidina e l'ablazione transcateretere si sono rivelati efficaci nel ridurre la frequenza degli shock^{922,1006,1007}. L'infusione di isoproterenolo è in grado di sopprimere gli episodi di storm aritmico¹⁰⁰⁸.

In alcuni studi di piccole dimensioni, la chinidina è risultata efficace non solo nel ridurre ma anche nel prevenire l'inducibilità aritmica alla PES^{922,1006,1007}; tuttavia può comportare effetti avversi nel 37% dei pazienti e non è disponibile in molti paesi. In alternativa alla chinidina può essere utilizzato il cilostazolo (un inibitore della fosfodiesterasi 3)¹⁰⁰⁸. I dati di mappaggio elettrofisiologico in combinazione con i reperti istopatologici indicano che un substrato aritmogeno fibrotico anomalo localizzato nella regione epicardica dell'RVOT è responsabile dell'elevazione del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre e dell'insorgenza di FV nei pazienti con BrS¹⁰⁰⁹. L'ablazione di queste aree anomale è estremamente efficace nel sopprimere gli episodi di FV recidivante, con normalizzazione del quadro ECG in oltre il 75% dei pazienti¹⁰⁰⁹⁻¹⁰¹⁵. Nei pazienti con episodi ricorrenti di FV innescati da PVC di analogia morfologia non responsivi alla terapia medica, può essere eseguita l'ablazione transcateretere dei PVC, nella maggior parte dei casi ad origine dall'RVOT o dal sistema di Purkinje¹⁰¹³, anche se ad oggi esistono solamente pochi dati di follow-up a lungo termine, di cui nessuno derivato da trial o ottenuto in pazienti asintomatici.

Tabella 43 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con sindrome di Brugada

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Diagnosi		
Si raccomanda che la diagnosi di BrS sia posta nei pazienti che non presentano altre patologie cardiache ma nei quali si riscontra un pattern ECG di BrS di tipo 1 spontaneo ⁹⁷⁴⁻⁹⁷⁶ .	I	C
Si raccomanda che la diagnosi di BrS sia posta nei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a FV o TVP che non presentano altre patologie cardiache ma nei quali si riscontra un pattern ECG di BrS di tipo 1 indotto dall'esposizione a farmaci bloccanti i canali del sodio o da uno stato febbrile ^{135,136,975,981,982} .	I	C
Nei probandi con BrS è raccomandato il test genetico per la ricerca di mutazioni del gene <i>SCN5A</i> ^{164,1016} .	I	C
La diagnosi di BrS deve essere presa in considerazione nei pazienti che non presentano altre patologie cardiache ma nei quali si riscontra un pattern ECG di BrS di tipo 1 non spontaneo ed almeno una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • sincope aritmica o respiro agonico notturno • anamnesi familiare di BrS • anamnesi familiare di morte improvvisa (<45 anni) con esame autoptico negativo e circostanze sospette per BrS. 	IIa	C
La diagnosi di BrS può essere presa in considerazione nei pazienti che non presentano altre patologie cardiache ma nei quali si riscontra un pattern ECG di BrS di tipo 1 non spontaneo ^{136,973,975,978,984,985} .	IIb	C
Il test con farmaci bloccanti i canali del sodio non è raccomandato nei pazienti con pregresso pattern ECG di BrS di tipo 1.	III	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni generali		
Nei pazienti con BrS si raccomanda di: <ul style="list-style-type: none"> (a) Evitare i farmaci che possono indurre soprassollimento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre (http://www.brugadadrugs.org) (b) Evitare l'assunzione di cocaina e cannabis o l'abuso di bevande alcoliche (c) Trattare gli stati febbrili con antipiretici. 	I	C
Stratificazione del rischio, prevenzione della SCD e trattamento delle VA		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con BrS che: <ul style="list-style-type: none"> (a) Sono sopravvissuti ad arresto cardiaco rianimato e/o (b) Presentano TV sostenuta spontanea documentata^{980,990-992}. 	I	C
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con pattern ECG di BrS di tipo 1 spontaneo e storia di sincope aritmica ^{990,992,996} .	IIa	C
L'impianto di loop recorder deve essere preso in considerazione nei pazienti con BrS e sincope inspiegata ^{997,999} .	IIa	C
La chinidina deve essere presa in considerazione nei pazienti con BrS che potrebbero beneficiare della terapia con ICD ma presentano controindicazioni all'impianto o rifiutano l'intervento o che ricevono ripetuti shock erogati dall'ICD ^{922,1006,1007} .	IIa	C
L'infusione di isoproterenolo deve essere presa in considerazione nei pazienti con BrS che manifestano episodi di storm aritmico ¹⁰⁰⁸ .	IIa	C
L'ablazione transcateretere mirata al trattamento dei PVC responsabili dell'aritmia e/o del substrato aritmico localizzato nella regione epicardica dell'RVOT deve essere presa in considerazione nei pazienti con BrS che ricevono ripetuti shock appropriati erogati dall'ICD refrattari alla terapia farmacologica ¹⁰¹⁰⁻¹⁰¹⁵ .	IIa	C
La PES può essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici con pattern ECG di BrS di tipo 1 spontaneo ¹⁵⁵ .	IIb	B
L'impianto di ICD può essere preso in considerazione in pazienti con BrS asintomatici selezionati che presentano FV inducibile alla PES con erogazione di 2 extrastimoli ¹⁵⁵ .	IIb	C
Nei pazienti asintomatici con BrS non è raccomandata l'ablazione transcateretere.	III	C

BrS, sindrome di Brugada; ECG, elettrocardiogramma; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; PES, stimolazione elettrica programmata; PVC, complessi ventricolari prematuri; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; SCD, morte cardiaca improvvisa; TV, tachicardia ventricolare; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

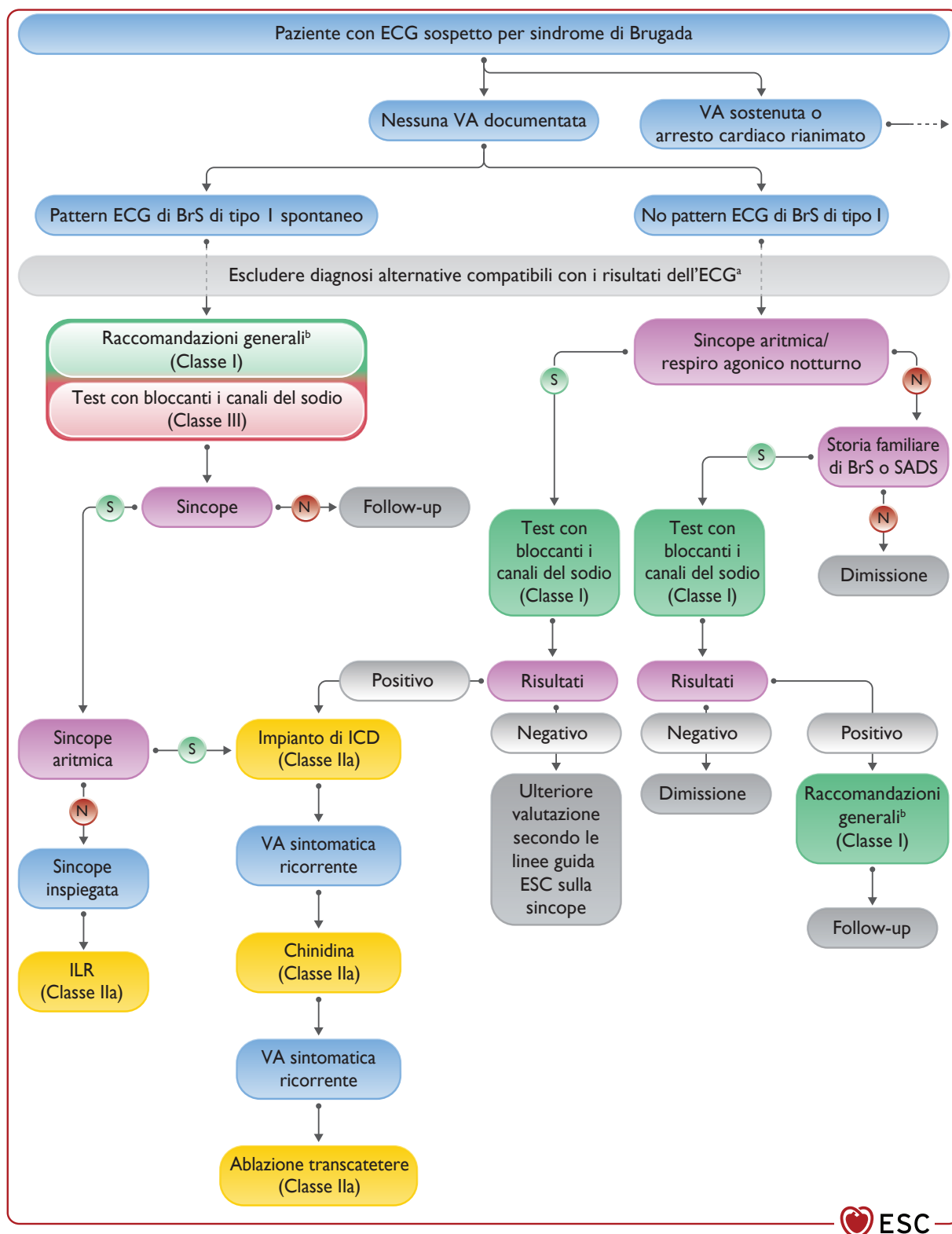


Figura 33. Parte uno. Algoritmo per la gestione dei pazienti con pattern ECG di Brugada.

BrS, sindrome di Brugada; CA, arresto cardiaco; ECG, elettrocardiogramma; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; ILR, loop recorder impiantabile; N, no; S, sì; SADS, sindrome della morte improvvisa aritmica; VA, aritmia ventricolare.

^aEcocardiogramma, risonanza magnetica cardiaca, tomografia computerizzata cardiaca, angiografia coronarica in base alla presentazione clinica e ai fattori di rischio del paziente.

^bRaccomandazioni generali: evitare i farmaci che possono indurre un soprassollamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre (<http://www.brugadadrugs.org>), evitare l'assunzione di cocaina o l'abuso di bevande alcoliche, trattare gli stati febbrili con antipiretici.

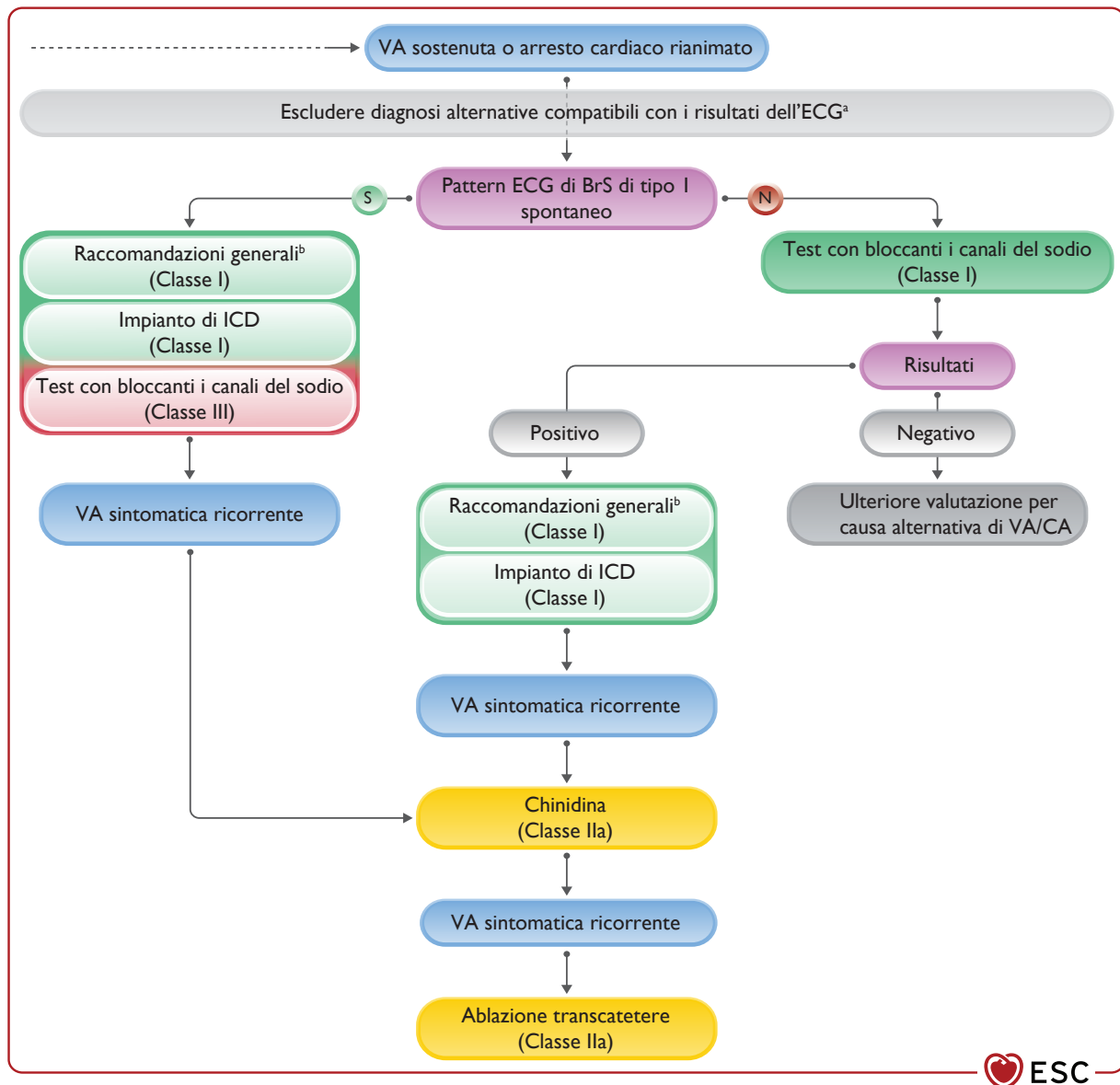


Figura 33. Parte due. Algoritmo per la gestione dei pazienti con pattern ECG di Brugada.

7.2.5. Sindrome della ripolarizzazione precoce

La diagnosi di sindrome della ripolarizzazione precoce (ERS) viene posta a fronte del riscontro di un ERP in pazienti rianimati da un episodio di TVP o di FV, in assenza di altre patologie cardiache. Per ERP si intende un soprasslivellamento del punto J ≥ 1 mm in almeno 2 derivazioni adiacenti inferiori e/o laterali dell'ECG (Figura 32)^{135,231,1017-1019}. Nella maggior parte dei casi un ERP costituisce un reperto benigno, con una prevalenza del 5.8% negli adulti e di più frequente riscontro nei soggetti giovani di sesso maschile e negli atleti^{135,231,1017-1021}, ma significativamente maggiore nei parenti dei pazienti colpiti da SADS^{282,1022} o da arresto cardiaco rianimato^{182,916}. La resa diagnostica e l'utilità del test genetico sono limitate¹⁰²³⁻¹⁰²⁵. Fra le caratteristiche ECG di alto rischio per ERS è stata proposta la presenza di onde J prominenti ≥ 2 mm, di alterazioni dinamiche dell'elevazione del punto J (>0.1 mV) e di onde J associate

a tratto ST ad andamento orizzontale o discendente (Figura 34)^{231,1026,1027}. In una popolazione di pazienti anziani con FV idiopatica, un ERP con tratto ST orizzontale è risultato associato al rischio di aritmie¹⁰²⁷. Ciononostante, nei sopravvissuti ad ERS e nei parenti dei pazienti colpiti da SADS è stata documentata anche una maggiore prevalenza del tratto ST ascendente rispetto al gruppo di controllo^{282,1018}. Almeno il 40% dei pazienti con ERS e FV sviluppano recidive, nel 27% dei casi caratterizzate da episodi multipli^{231,1028,1029}. L'infusione di isoproterenolo è efficace nella soppressione acuta dei ripetuti shock erogati dall'ICD e degli storm aritmici¹⁰³⁰⁻¹⁰³². Gli AAD in grado di bloccare la corrente ripolarizzante in uscita del potassio sono efficaci nel prevenire lo sviluppo di FV^{922,1030,1033}. In uno studio retrospettivo multicentrico è stata riportata una riduzione della FV ricorrente dopo l'inizio del trattamento con chinidina¹⁰³⁰. In maniera analoga, anche gli inibitori della fosfodiesterasi 3,

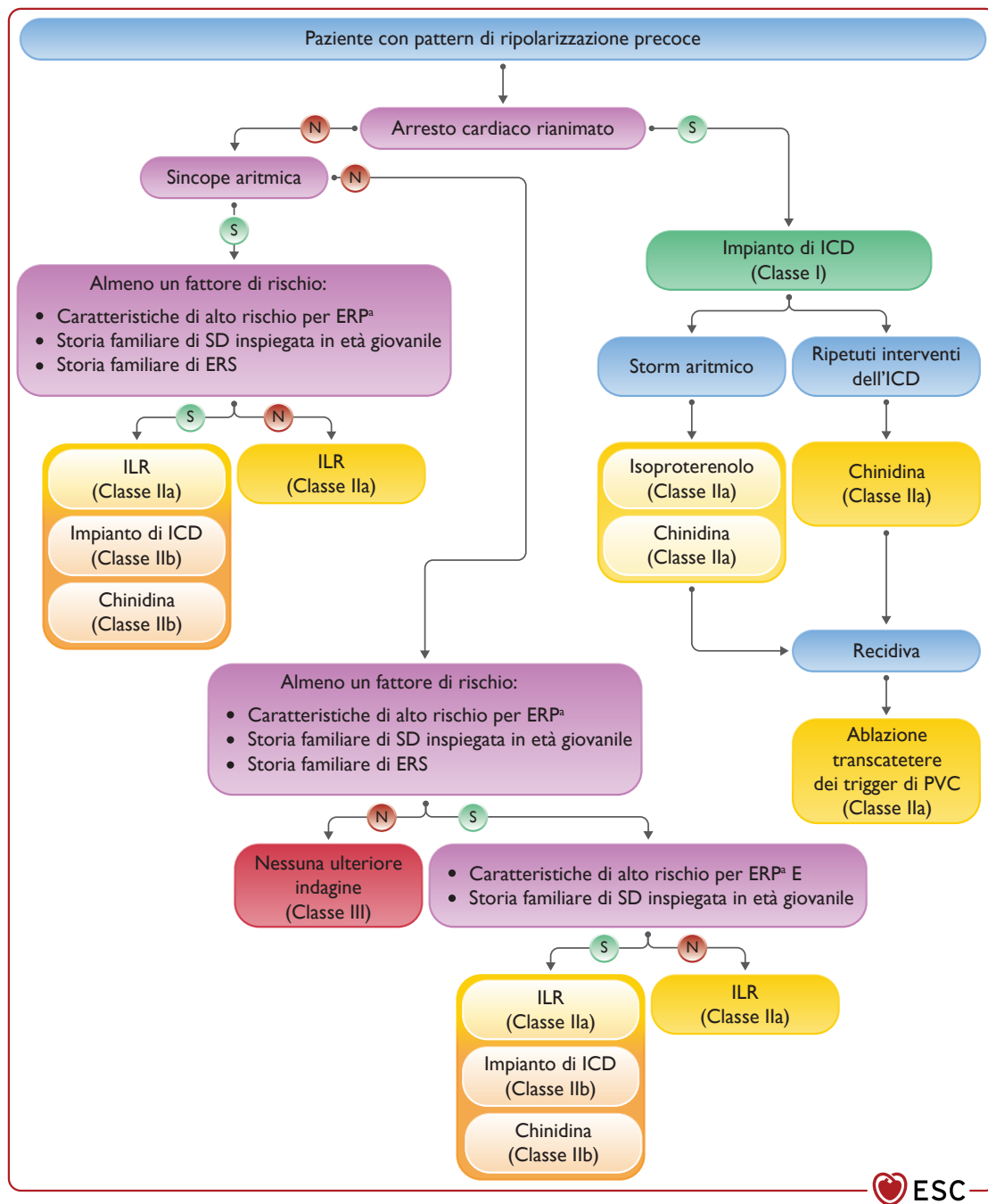


Figura 34. Gestione dei pazienti con pattern/sindrome della ripolarizzazione precoce. ERP, pattern di ripolarizzazione precoce; ERS, sindrome della ripolarizzazione precoce; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; ILR, loop recorder impiantabile; N, no; PVC, complessi ventricolari prematuri; S, si; SD, morte improvvisa. ^aCaratteristiche di alto rischio per ERP: onde J >2 mm, alterazioni dinamiche della morfologia del tratto ST.

come cilostazolo e milrinone, hanno determinato una riduzione delle recidive di FV¹⁰³². L’ablazione dei PVC pro-aritmici, in genere ad origine dal sistema di Purkinje, ha un tasso di successo acuto dell’87-100% e può rivelarsi efficace nel prevenire gli episodi ricorrenti nei pazienti con FV refrattaria alla terapia farmacologica^{1010,1017}. Un accurato mappaggio elettroanatomico consente verosimilmente di identificare eventuali alterazioni strutturali in specifiche aree nel 39% dei pazienti con ERS¹⁰¹⁰.

L’ablazione di tali aree si è dimostrata in grado di sopprimere gli episodi di storm aritmico e può rappresentare un’opzione di trattamento quando eseguita in centri esperti, anche se resta da definire se l’ablazione transcateretere determini un miglioramento dell’outcome a lungo termine.

Non sono disponibili attualmente dati sulla stratificazione del rischio nei pazienti con sospetta ERS senza pregresso arresto cardiaco. Nei soggetti con ERP e sincope inspiega-

ta, la task force raccomanda di prendere in considerazione l'impianto di ILR per il monitoraggio durante il follow-up. La prognosi dei soggetti asintomatici con ERP è solitamente buona e, pertanto, la terapia con ICD non è generalmente indicata¹⁰³⁴⁻¹⁰³⁶; tuttavia, a fronte di un ERP ad alto rischio e di una rimarcabile storia familiare di morte improvvisa giovanile inspiegata, può essere preso in considerazione l'impianto di ICD o la somministrazione di chinidina.

Tabella 44 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con pattern/sindrome della ripolarizzazione precoce

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Diagnosi		
Si raccomanda che la diagnosi di ERP sia posta in presenza di un soprasslivellamento del punto J ≥ 1 mm in due derivazioni adiacenti inferiori e/o laterali dell'ECG ^{1017,1018} .	I	C
Si raccomanda che la diagnosi di ERS sia posta nei pazienti rianimati da un episodio di TVP/FV inspiegata in presenza di ERP ^{1017,1018} .	I	C
La diagnosi di ERS deve essere presa in considerazione nelle vittime di SCD con esame autoptico negativo accompagnato dalla cartella clinica nei quali sia stato documentato un ERP in un ECG antemortem ^{1017,1018} .	Ila	C
Nei parenti di primo grado di pazienti con ERS deve essere preso in considerazione di eseguire una valutazione clinica per la ricerca di ERP in presenza di caratteristiche aggiuntive di alto rischio ^{c1022,1037} .	Ila	B
Nei pazienti con ERS può essere preso in considerazione il test genetico ^{1023,1025} .	Ilb	C
Nei soggetti asintomatici con ERP non è raccomandata l'esecuzione routinaria della valutazione clinica ^{1038,1039} .	III	C
Stratificazione del rischio, prevenzione della SCD e trattamento delle VA		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con diagnosi di ERS sopravvissuti ad un arresto cardiaco ¹⁰¹⁷ .	I	B
L'infusione di isoproterenolo deve essere presa in considerazione nei pazienti con ERS che presentano episodi di storm aritmico ^{1017,1030-1032} .	Ila	B
La somministrazione di chinidina in aggiunta all'impianto di ICD deve essere presa in considerazione nei pazienti con ERS che presentano episodi ricorrenti di FV ^{922,1030,1033} .	Ila	B
Nei pazienti con ERP ed almeno una caratteristica di alto rischio ^d o che presentano sincope aritmica deve essere preso in considerazione l'impianto di ILR ¹⁰²⁰ .	Ila	C
L'ablazione dei PVC deve essere presa in considerazione nei pazienti con ERS che presentano ripetuti episodi di FV innescati da PVC di analogia morfologia non responsivi alla terapia medica ¹⁰¹⁰ .	Ila	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di ICD e la somministrazione di chinidina possono essere presi in considerazione nei pazienti con ERP che presentano sincope aritmica e ulteriori caratteristiche di alto rischio ^{d1030,1033} .	Ilb	C
L'impianto di ICD e la somministrazione di chinidina possono essere presi in considerazione nei pazienti asintomatici con storia familiare di morte improvvisa giovanile inspiegata che presentano caratteristiche di alto rischio per ERP ^{c1030,1033} .	Ilb	C
L'impianto di ICD non è raccomandato nei pazienti asintomatici con un ERP isolato ^{1034,1035,1040} .	III	C

ECG, elettrocardiogramma; ERP, pattern di ripolarizzazione precoce; ERS, sindrome della ripolarizzazione precoce; FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; ILR, loop recorder impiantabile; PVC, complessi ventricolari prematuri; SCD, morte cardiaca improvvisa; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cCaratteristiche di alto rischio per ERP: onde J > 2 mm, alterazioni dinamiche del punto J e della morfologia del tratto ST^{1020,1041}.

^dERP associato ad alto rischio: storia familiare di morte improvvisa inspiegata prima dei 40 anni di età, storia familiare di ERS.

7.2.6. Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica

La CPVT è una condizione ereditaria caratterizzata da TV bidirezionale o polimorfa indotta dalle catecolamine in assenza di SHD o ischemia, con una prevalenza stimata di 1 su 10000 (Figura 35)¹³⁵.

Esistono due tipi genetici principali: un disturbo a carattere dominante dovuto a mutazioni del gene che codifica per il recettore cardiaco della rianodina (*RYR2*) e un disturbo a carattere recessivo dovuto a mutazioni del gene che codifica per la calsequestrina cardiaca (*CASQ2*)^{135,178}. Nei pazienti con forme atipiche di VA catecolaminergica sono state identificate mutazioni a carico dei geni *TRDN* e *CALM1-3*¹⁰⁴², ma allo stato attuale non è chiaro se si tratti di entità aritmiche distinte¹⁰⁴³. I pazienti con mutazioni nel gene *KCNJ2* responsabili della sindrome di Andersen-Tawil di tipo 1 possono talvolta presentare TV bidirezionali o polimorfe che si contraddistinguono per le loro associazioni sindromiche¹⁰⁴⁴.

Le manifestazioni cliniche della CPVT si verificano generalmente nella prima decade di vita e sono indotte dall'attività fisica o da uno stress emotivo¹⁰⁴⁵. La maggior parte dei pazienti con CPVT presenta normali reperti alla valutazione ECG ed ecocardiografica, ad eccezione di alcuni casi nei quali sono rilevabili lievi anomalie ECG, quali bradicardia sinusale e onde U prominenti. Il test da sforzo rappresenta il test diagnostico più importante, in quanto permette di differenziare la TV bidirezionale da quella polimorfa, consentendo di stabilire la diagnosi (Figura 36)¹³⁵. Una diagnosi può anche essere posta a fronte del riscontro di una mutazione patogena nei geni associati alla CPVT. Il test provocativo con adrenalina o isoproterenolo può essere preso in considerazione quando non sia fattibile il test da sforzo¹⁰⁴⁶.

La diagnosi in età infantile, la mancata assunzione di terapia beta-bloccante e la persistenza di aritmie complesse nonostante

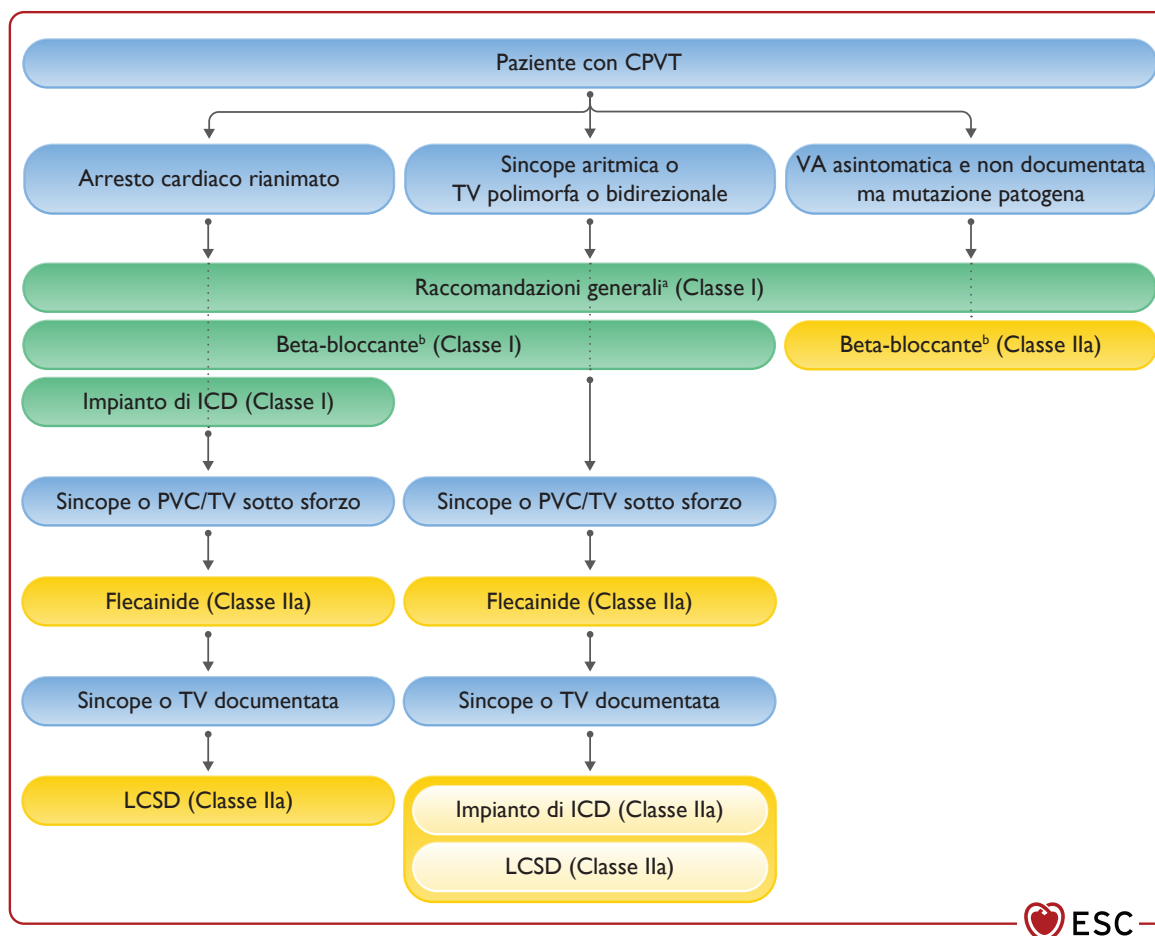


Figura 35. Gestione dei pazienti con tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica. CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LCSD, denervazione simpatica cardiaca sinistra; PVC, complessi ventricolari prematuri; TV, tachicardia ventricolare; VA, aritmia ventricolare.

*Raccomandazioni generali: evitare sport agonistici, esercizio fisico strenuo e ambienti stressanti.

^bBeta-bloccanti da preferire: nadololo e propranololo.

trattamento con beta-bloccanti alle massime dosi tollerate sono tutti fattori predittivi indipendenti di eventi aritmici¹⁰⁴⁷. Nei pazienti affetti da CPVT la terapia di prima scelta consiste nella restrizione dell'esercizio fisico e nel trattamento con beta-bloccanti privi di attività simpaticomimetica intrinseca¹³⁵, preferibilmente nadololo e propranololo^{1048,1049}. Questa task force conferma l'indicazione al trattamento con beta-bloccanti nei familiari con positività genetica, anche in assenza di VA documentate al test da sforzo fisico o farmacologico^{1047,1050}. I dati disponibili indicano che nei pazienti con CPVT la flecainide è efficace nel ridurre significativamente il burden di VA e deve essere presa in considerazione in aggiunta ai beta-bloccanti in caso di scarso controllo degli episodi aritmici¹⁰⁵¹⁻¹⁰⁵³. In pazienti selezionati intolleranti alla terapia beta-bloccante, in alternativa può essere prevista la somministrazione di flecainide in monoterapia¹⁰⁵⁴.

Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco è indicato istituire la massima protezione con beta-bloccanti, flecainide e impianto di ICD. La terapia con ICD deve essere presa in considerazione anche nei pazienti con CPVT che sviluppano VA nonostante terapia con beta-bloccanti e flecainide¹³⁵, ma il dispositivo deve essere programmato prevedendo l'erogazione degli shock ad

intervalli prolungati e ad alta frequenza, in quanto gli episodi iniziali di TV bidirezionale rispondono meno efficacemente alla defibrillazione rispetto ad episodi successivi di TVP/FV e gli shock dolorosi possono innescare ulteriori aritmie incessanti¹⁰⁵⁵.

La LCSD è stata proposta come terapia aggiuntiva nei pazienti in cui il trattamento farmacologico non sia efficace o sia controindicato, ma per quanto riduca le recidive di eventi cardiaci maggiori in pazienti precedentemente sintomatici, un terzo dei pazienti sviluppa comunque aritmie ricorrenti¹⁰⁵⁶. Pertanto, nei pazienti sintomatici la LCSD è da considerare quale opzione terapeutica complementare e non sostitutiva dell'impianto di ICD.

In una recente revisione sistematica di 53 studi condotti in portatori di ICD con CPVT, nei pazienti sottoposti a OMT, LCSD e restrizione dell'esercizio fisico in prevenzione secondaria è stato documentato un minor utilizzo dell'ICD¹⁰⁵⁷. Tale osservazione è stata confermata in un successivo studio multicentrico nel quale i 3 casi di SCD riportati si sono tutti verificati in pazienti portatori di ICD¹⁰⁵⁸. Allo stato attuale sembra tuttavia prematuro declassare l'impianto di ICD nei pazienti con CPVT sopravvissuti ad arresto cardiaco¹⁰⁵⁷.

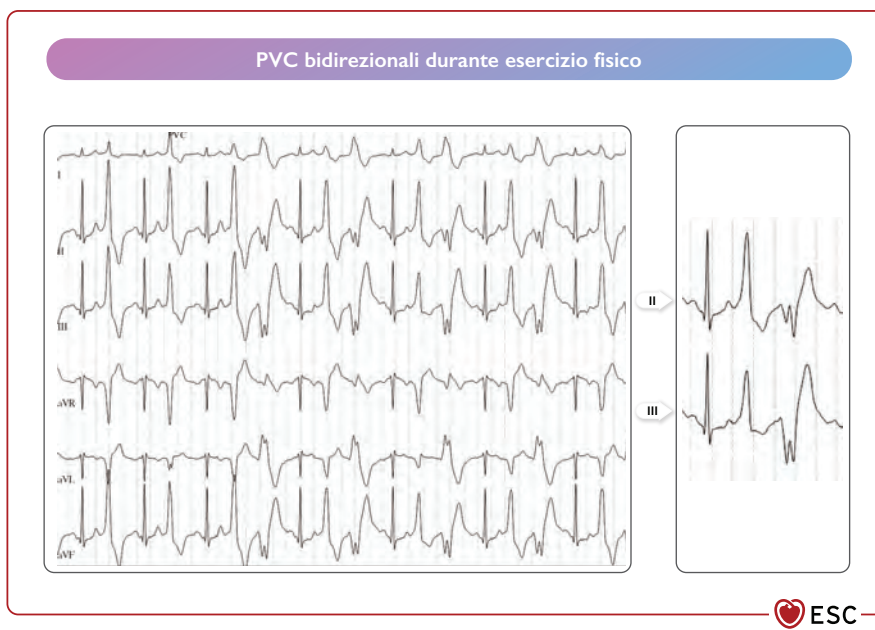


Figura 36. Test da sforzo in un paziente con tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica. PVC, complessi ventricolari prematuri.

Tabella 45 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Diagnosi		
Si raccomanda che la diagnosi di CPVT sia posta in presenza di un cuore strutturalmente sano, ECG nella norma e TV bidirezionale o polimorfa indotta dall'esercizio fisico o da uno stress emotivo.	I	C
Si raccomanda che la diagnosi di CPVT sia posta nei pazienti portatori di una mutazione a carico dei geni causativi.	I	C
Nei pazienti con sospetto clinico o diagnosi clinica di CPVT è indicato il test e counseling genetico.	I	C
Quando non sia possibile eseguire un test da sforzo, per la diagnosi di CPVT può essere preso in considerazione il test con adrenalina o isoproterenolo.	IIb	C
Raccomandazioni generali		
In tutti i pazienti con CPVT si raccomanda di evitare la pratica di sport agonistico o di esercizi strenui e l'esposizione ad ambienti stressanti.	I	C
Trattamento		
In tutti i pazienti con diagnosi clinica di CPVT è raccomandata la terapia con beta-bloccanti, preferibilmente non selettivi (nadololo o propranololo) ^{1045,1048,1059} .	I	C
L'impianto di ICD in aggiunta alla terapia con beta-bloccanti e flecainide è raccomandato nei pazienti con CPVT sopravvissuti ad un arresto cardiaco ^{1045,1047,1060} .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La terapia beta-bloccante deve essere presa in considerazione nei pazienti con CPVT geneticamente positivi ma senza evidenza fenotipica ^{1047,1050} .	IIa	C
La LCSO deve essere presa in considerazione nei pazienti con diagnosi di CPVT quando la terapia di combinazione con beta-bloccanti e flecainide a dosaggio terapeutico è inefficace, non tollerata o controindicata ¹⁰⁵⁶ .	IIa	C
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con CPVT che manifestano sincope aritmogena e/o episodi documentati di TV polimorfa/bidirezionale in corso di trattamento con beta-bloccanti alle massime dosi tollerate e con flecainide ^{1047,1050} .	IIa	C
La flecainide deve essere presa in considerazione nei pazienti con CPVT colpiti da sincope ricorrente, TV polimorfa/bidirezionale o PVC persistenti sotto sforzo nonostante terapia con beta-bloccanti alle massime dosi tollerate ^{1052,1053,1060} .	IIa	C
La PES non è raccomandata per la stratificazione del rischio di SCD.	III	C

CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; ECG, elettrocardiogramma; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LCSO, denervazione simpatica cardiaca sinistra; PES, stimolazione elettrica programmata; PVC, complessi ventricolari prematuri; SCD, morte cardiaca improvvisa; TV, tachicardia ventricolare; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7.2.7. Sindrome del QT corto

La sindrome del QT corto (SQTS) è una malattia genetica rara caratterizzata da un intervallo QT breve, FA prematura e FV nel contesto di un cuore strutturalmente sano¹⁰⁶¹. È stata associata a mutazioni "gain of function" dei geni *KCNH2*, *KCNQ1* e a mutazioni "loss of function" del gene *SLC4A*^{1062,1063}. Questa task force propone due valori soglia di intervallo QTc per porre diagnosi di SQTS: (a) un QTc ≤ 320 ms da solo, o (b) un QTc ≤ 360 ms in associazione a storia familiare di SQTS, arresto cardiaco rianimato in assenza di cardiopatia o di una mutazione patogena¹⁰⁶⁴⁻¹⁰⁶⁷ (Figura 37). La malattia è gravata da un'elevata letalità in tutte le fasce di età, compresi i neonati nei primi mesi di vita^{1063,1068,1069}, e la probabilità di un primo arresto cardiaco entro i 40 anni supera il 40%¹⁰⁶⁸. L'impianto di ICD viene utilizzato per la prevenzione secondaria¹⁰⁶⁹, mentre l'uso in prevenzione primaria è tuttora controverso e si basa sui sintomi pregressi e sull'intervallo QTc^{1063,1068,1069}. La chinidina è attualmente l'AAD di scelta supportato da maggiori evidenze, anche se richiede un attento monitoraggio per il rischio di un eccessivo prolungamento del QT, mentre l'isoprenalina può essere presa in considerazione in caso di storm aritmico^{1070,1071}. Devono essere evitati i farmaci che inducono un accorciamento dell'intervallo QT come il nicorandil¹⁰⁷². L'impianto di ILR deve essere preso in considerazione nei bambini e nei giovani pazienti asintomatici affetti da SQTS.

Tabella 46 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con sindrome del QT corto

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Diagnosi		
Si raccomanda che la diagnosi di SQTS sia posta in presenza di un QTc ≤ 360 ms associato ad una o più delle seguenti condizioni: (a) identificazione di una mutazione patogena, (b) storia familiare di SQTS, (c) arresto cardiaco rianimato dovuto ad un episodio di TV/FV in assenza di cardiopatia ^{1061,1068} .	I	C
Nei pazienti con diagnosi di SQTS è indicato il test genetico ¹⁰⁶³ .	I	C
La diagnosi di SQTS deve essere presa in considerazione in presenza di un QTc ≤ 320 ms ^{1064-1067,1073,1074} .	IIa	C
La diagnosi di SQTS deve essere presa in considerazione in presenza di un QTc ≥ 320 ms ma ≤ 360 ms e sincope aritmica.	IIa	C
La diagnosi di SQTS può essere presa in considerazione in presenza di un QTc ≥ 320 ms ma ≤ 360 ms e storia familiare di morte improvvisa prima dei 40 anni.	IIb	C

(continua)

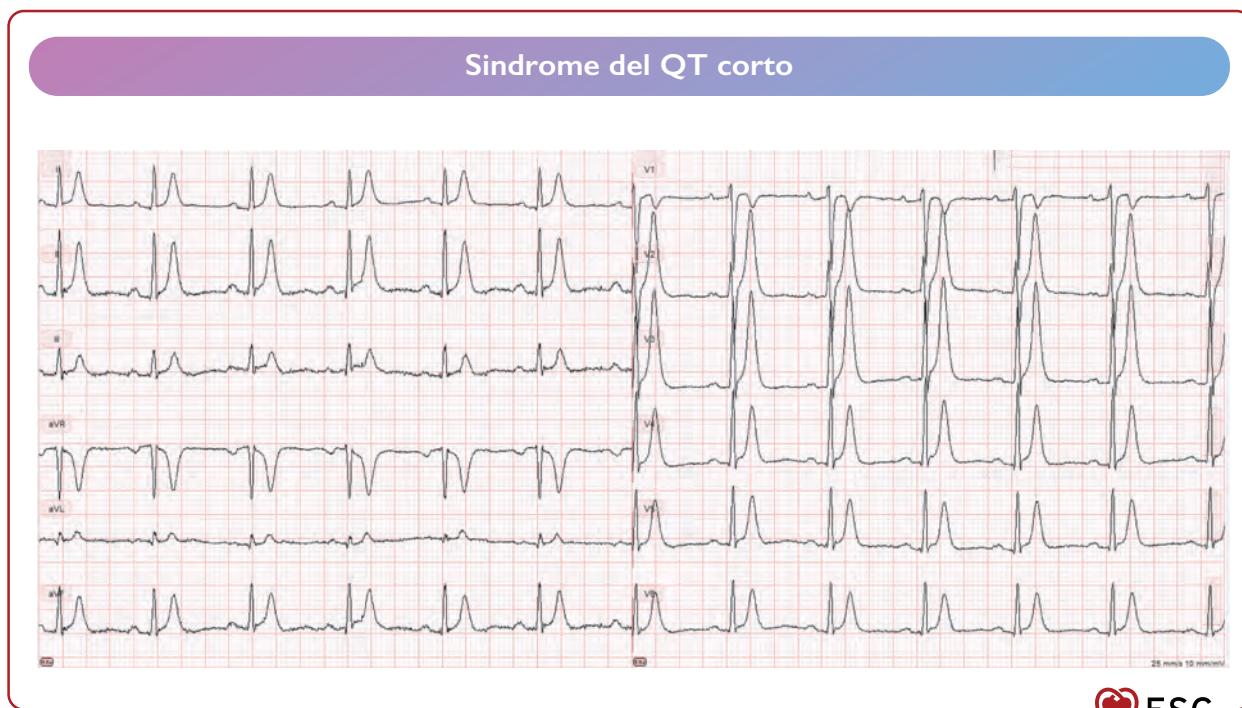


Figura 37. Sindrome del QT corto.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Stratificazione del rischio, prevenzione della SCD e trattamento delle VA		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con diagnosi di SQTS che: (a) sono sopravvissuti ad arresto cardiaco rianimato e/o (b) presentano TV sostenuta spontanea documentata ¹⁰⁶³ .	I	C
L'impianto di ILR deve essere preso in considerazione nei pazienti con SQTS di giovane età.	IIa	C
L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con SQTS e sincope aritmica.	IIa	C
La chinidina può essere presa in considerazione (a) nei pazienti con SQTS che potrebbero beneficiare della terapia con ICD ma presentano controindicazioni all'impianto o rifiutano l'intervento, (b) nei pazienti con SQTS asintomatici e storia familiare di SCD ¹⁰⁶⁹⁻¹⁰⁷¹ .	IIb	C
L'isoproterenolo può essere preso in considerazione nei pazienti con SQTS e storm aritmico ¹⁰⁷⁵ .	IIb	C
La PES non è raccomandata per la stratificazione del rischio di SCD nei pazienti con SQTS.	III	C

FV, fibrillazione ventricolare; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; ILR, loop recorder impiantabile; PES, stimolazione elettrica programmata; SCD, morte cardiaca improvvisa; SQTS, sindrome del QT corto; TV, tachicardia ventricolare; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8. ASPETTI PARTICOLARI IN SPECIFICHE POPOLAZIONI

8.1. Pazienti in gravidanza con cardiomiopatia peripartum

La gravidanza e il periodo postpartum conferiscono un rischio significativo nelle donne con cardiomiopatia aritmica e sono stati oggetto di trattazione nelle linee guida ESC 2018 per la gestione delle malattie cardiovascolari in gravidanza¹⁰⁷⁶⁻¹⁰⁸⁰. In gravidanza possono comparire TV di nuova insorgenza e il rischio di TV ricorrente è più elevato nelle pazienti con pregressi episodi di TV e con SHD¹⁰⁸¹. In caso di TV di nuova insorgenza nelle ultime 6 settimane di gravidanza o nell'immediato postpartum deve essere esclusa la diagnosi di PPCM¹⁰⁸². Nel 20% dei casi la PPCM ha una causa genetica (in particolare secondaria a varianti troncanti della titina)¹⁰⁸³ e gli studi futuri dovranno fornire informazioni circa il ruolo del test genetico nelle pazienti con PPCM che presentano una storia familiare positiva.

8.1.1. Cardioversione elettrica e terapia con defibrillatore cardiaco impiantabile in gravidanza

La cardioversione sembra sicura in tutte le fasi della gravidanza e nei casi clinici riportati non è stata evidenziata alcuna compromissione del flusso ematico fetale né un rischio di parto pretermine¹⁰⁸⁴. La frequenza cardiaca fetale deve esse-

re monitorata di routine dopo la cardioversione¹⁰⁸⁵. In caso di indicazione a terapia con ICD, la procedura di impianto deve essere eseguita con radioprotezione da un team di operatori esperti dopo 8 settimane di gestazione¹⁰⁸⁶. Una guida ecocardiografica o un sistema di mappaggio tridimensionale possono essere utili durante l'impianto di ICD per evitare l'esposizione alle radiazioni^{1087,1088}. Nelle pazienti gravide portatrici di ICD si raccomanda di interrogare di routine il dispositivo prima del parto. Nelle pazienti con PPCM, le soglie per l'impianto precoce di ICD sono più elevate rispetto ad altre condizioni in considerazione dell'elevato tasso di recupero spontaneo dopo il parto¹⁰⁸⁹. Per la prevenzione temporanea della SCD nei primi 3-6 mesi dopo la diagnosi di PPCM, nelle pazienti con FEVS $\leq 35\%$ è stato suggerito l'utilizzo del WCD durante la fase di recupero^{1090,1091}.

8.1.2. Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico delle aritmie e dello scompenso cardiaco nelle donne in gravidanza deve attenersi a quanto previsto per le donne non gravide, evitando tuttavia i farmaci controindicati in gravidanza, quali ACE-I, ARB/ARNI e inibitori della renina^{1080,1082,1092,1093}. Il rischio di teratogenicità è massimo nel primo trimestre ed è consigliabile posticipare quanto più possibile l'inizio della terapia farmacologica da somministrare alla dose minima efficace. L'esposizione ai farmaci nel secondo e terzo trimestre può conferire effetti negativi sulla crescita e sullo sviluppo fetale, nonché aumentare il rischio pro-aritmico.

Secondo quanto indicato nelle linee guida ESC 2018 per la gestione delle malattie cardiovascolari in gravidanza¹⁰⁸⁰, si raccomanda di controllare i farmaci e i dati sulla loro sicurezza prima di somministrare un nuovo farmaco nel corso della gravidanza. Gli AAD sono stati suddivisi nelle seguenti categorie:

- **Ben tollerati:** sotalolo, verapamil per via orale.
- **Da utilizzare unicamente quando i potenziali benefici siano superiori ai potenziali rischi:** bisoprololo, carvedilolo, digossina, diltiazem (possibili effetti teratogeni), disopiramide (contrazioni uterine), flecainide, lidocaina, metoprololo, nadololo, propranololo, verapamil per via endovenosa, chinidina.
- **Dati insufficienti:** ivabradina, mexiletina, proprafenone, vernakalant.
- **Controindicati:** amiodarone, atenololo, dronedarone.

Nella LQTS (LQT2 in particolare), il rischio di eventi cardiaci aumenta considerevolmente nel periodo postpartum (fino a 1 anno dopo il parto)¹⁰⁹⁴ ed è quindi importante non interrompere la terapia beta-bloccante durante la gravidanza e dopo il parto^{955,1094,1095}. La prosecuzione del trattamento con beta-bloccanti è raccomandata nelle pazienti con LQTS e CPVT¹⁰⁹⁶ e deve essere presa in considerazione in quelle affette da ARVC¹⁰⁹⁷⁻¹⁰⁹⁹. Nelle donne con BrS non sono stati riportati rischi aggiuntivi durante la gravidanza^{1100,1101} (capitolo 53.6 del manuale ESC CardioMed)¹¹⁰².

Nelle pazienti con PPCM, l'uso della bromocriptina come terapia specifica in aggiunta alla terapia standard per lo scompenso cardiaco ha mostrato risultati promettenti in due studi clinici^{1103,1104}.

8.1.3. Ablazione transcateretere

Le tachiaritmie sintomatiche devono essere trattate con ablazione transcateretere prima di intraprendere la gravidanza, qua-

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

lora questa sia stata programmata in precedenza. In caso di indicazione ad ablazione transcateretere in una paziente gravida deve essere evitato di eseguire l'intervento nel primo trimestre e la procedura deve essere possibilmente guidata dal mappaggio elettroanatomico^{1105,1106}.

Tabella 47 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e la gestione delle aritmie ventricolari nelle pazienti in stato di gravidanza

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Gestione in acuto delle VA		
In caso di TV sostenuta durante la gravidanza è raccomandata la cardioversione elettrica ¹⁰⁸⁴ .	I	C
Per la conversione in acuto di TVSM emodinamicamente tollerata durante la gravidanza deve essere presa in considerazione la somministrazione di beta-bloccanti, sotalolo, flecainide, procainamide o la stimolazione ventricolare in overdrive.	Ila	C
Gestione a lungo termine delle VA		
In caso di indicazione ad impianto di ICD durante la gravidanza, si raccomanda di eseguire l'intervento garantendo una protezione ottimale dalle radiazioni ^{1087,1107} .	I	C
Nelle donne affette da LQTS o CPVT si raccomanda di proseguire il trattamento con beta-bloccanti durante la gravidanza e nel postpartum ^{955,1094-1096} .	I	C
Nelle donne in gravidanza affette da ARVC deve essere preso in considerazione di non interrompere il trattamento con beta-bloccanti ¹⁰⁹⁷⁻¹⁰⁹⁹ .	Ila	C
Per il trattamento a lungo termine della TV sostenuta idiopatica in gravidanza deve essere preso in considerazione il trattamento con metoprololo per via orale, propranololo o verapamil.	Ila	C
Nelle donne in stato di gravidanza con TVSM ricorrente altamente sintomatica che sono refrattarie o intolleranti agli AAD deve essere presa in considerazione l'ablazione transcateretere con sistemi di mappaggio non fluoroscopico, preferibilmente da eseguirsi dopo il primo trimestre ¹¹⁰⁵ .	Ila	C

AAD, farmaci antiaritmici; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LQTS, sindrome del QT lungo; TV, tachicardia ventricolare; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; VA, aritmia ventricolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.2. Trapianto cardiaco

I pazienti in lista d'attesa per HTX sono esposti al rischio di SCD e presentano un'elevata incidenza di VA. I dati derivati da ampi registri indicano un beneficio in termini di sopravvivenza con la terapia con ICD¹¹⁰⁸⁻¹¹¹¹. L'unico studio randomizzato condotto in pazienti candidati a HTX è stato interrotto anticipatamente per scarso reclutamento¹¹¹². Non esistono dati sul ruolo del WCD nei pazienti candidati a HTX. Anche se

è necessario tenere in considerazione il tempo medio previsto in lista d'attesa di 8-16 mesi^{1108,1110}, questa task force ritiene che in pazienti selezionati in attesa di HTX il WCD possa rappresentare un'alternativa all'impianto di ICD^{371,1113}.

La SCD è responsabile di circa il 10% di tutti i decessi che si verificano nei pazienti sottoposti a HTX^{1114,1115}. Il rigetto e la vasculopatia cardiaca da allotrapianto sono associati a SCD^{1114,1116,1117} e, pertanto, in pazienti selezionati ad alto rischio può essere appropriato l'impianto di ICD¹¹¹⁸.

Tabella 48 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa pre- e post-trapianto cardiaco

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Pre-trapianto cardiaco		
Nei pazienti in lista d'attesa per trapianto cardiaco deve essere preso in considerazione l'impianto di ICD per la prevenzione primaria ^{1108,1111,1112} .	Ila	C
Nei pazienti in lista d'attesa per trapianto cardiaco può essere preso in considerazione il WCD ^{1109,1113,1119} .	Ilb	C
Post-trapianto cardiaco		
In pazienti selezionati sottoposti a trapianto cardiaco con vasculopatia del graft cardiaco o trattati per rigetto può essere preso in considerazione l'impianto di ICD ^{1114,1116} .	Ilb	C

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; WCD, defibrillatore cardiaco indossabile.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.3. Morte cardiaca improvvisa nell'atleta

L'incidenza di SCD negli atleti tende ad aumentare con l'età^{4,1120}. Negli atleti apparentemente sani (>35 anni), l'incidenza annuale di SCD è stimata tra 2 e 6.3/100 000 partecipanti, mentre in quelli più giovani (≤35 anni) che praticano attività agonistica l'incidenza annuale di eventi fatali è significativamente più bassa e compresa tra 0.4-3/100 000 partecipanti^{46,47,1120}. Gli atleti di sesso femminile sono a basso rischio di SCD che si verifica mediamente in 1 caso su 14¹¹²¹.

La valutazione cardiovascolare pre-agonistica consente di identificare gli atleti a rischio di sviluppare malattie cardiovascolari prima dell'insorgenza dei sintomi¹¹²²⁻¹¹²⁶. Il protocollo di valutazione deve essere strutturato in funzione dell'età allo scopo di tenere conto delle malattie cardiovascolari specifiche per l'età¹¹²⁵. La valutazione pre-agonistica, comprensiva di anamnesi, esame obiettivo ed ECG, sembra essere efficace nell'identificare le malattie cardiovascolari nei giovani atleti (≤35 anni) rilevando sintomi distintivi (es. sincope sotto sforzo) o anomalie ECG suggestive di cardiomiopatie o canalopatie ereditarie¹¹²⁷⁻¹¹³⁰. L'ecocardiografia migliora la sensibilità dello screening per SHD ma non può essere eseguita di routine nello screening di massa. Un maggior numero di malattie cardiovascolari viene identificato negli atleti adolescenti sottoposti a valutazione seriata (su base annuale)^{1129,1131}. La prevalenza di risultati falsi positivi dipende molto dai criteri utilizzati per definire un ECG "anormale"^{1132,1133}. Negli atleti con risultati positivi alla valutazione iniziale è necessario eseguire ulteriori accertamenti, come l'esame ecocardiografico, il monitoraggio Holter delle 24h, il test da sforzo e la RMC.

Gli atleti con diagnosi di malattia cardiovascolare clinicamente rilevante devono essere trattati secondo quanto indicato nelle relative linee guida ESC^{4,1134-1136}.

Negli atleti di mezza età/anziani, la SCD è dovuta più frequentemente a CAD^{1125,1137} e, prima di intraprendere un'attività fisica vigorosa, quelli asintomatici devono essere valutati avvalendosi degli score di rischio come l'ESC SCORE2^{4,65}.

In seguito ad arresto cardiaco sono stati riportati eccellenti tassi di sopravvivenza con esito neurologico favorevole nei centri sportivi dotati di AED^{1137,1138}, il che depone per la necessità di attuare programmi d'emergenza per la prevenzione della SCD, che prevedano l'installazione di AED nelle strutture sportive e l'addestramento degli allenatori e del personale alle manovre di RCP e all'utilizzo del defibrillatore¹¹³⁹.

Tabella 49 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stratificazione del rischio e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nell'atleta

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Negli atleti con storia medica positiva, esame obiettivo anormale o alterazioni ECG si raccomanda di eseguire ulteriori accertamenti come l'esame ecocardiografico e/o la RMC per confermare (o escludere) la presenza di una patologia sottostante ^{1123,1133,1135} .	I	C
Si raccomanda di trattare gli atleti con diagnosi di malattia cardiovascolare associata a rischio di SCD secondo quanto indicato nelle attuali linee guida per l'eleggibilità all'attività sportiva.	I	C
Si raccomanda che il personale in servizio nelle strutture sportive sia addestrato alla RCP e all'utilizzo dell'AED ^{93,1137} .	I	C
Negli atleti deve essere preso in considerazione di eseguire la valutazione cardiovascolare pre-agonistica ^{46,1122,1123,1127} .	Ila	C
Nella valutazione cardiovascolare pre-agonistica dei giovani atleti (<35 anni) deve essere preso in considerazione di includere l'anamnesi, l'esame obiettivo ed un ECG a 12 derivazioni ^{1123,1126,1130,1140} .	Ila	C
Il rischio cardiovascolare dei soggetti anziani e di mezza età deve essere valutato prima che intraprendano un'attività sportiva strenua, utilizzando score validati come la carta del rischio SCORE2 ^{46,1141,1142} .	Ila	C

AED, defibrillatore automatico esterno; ECG, elettrocardiogramma; RCP, rianimazione cardiopolmonare; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCD, morte cardiaca improvvisa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.4. Sindrome di Wolff-Parkinson-White

Nei pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW), l'aritmia più comune è la tachicardia da rientro AV (80%), seguita dalla FA (20-30%). La SCD secondaria a FA pre-eccitata con conseguente degenerazione in FV è la manifestazione più temibile della sindrome di WPW. Il rischio di arresto cardiaco/FV nei pazienti con sindrome di WPW non sottoposti a trattamento è stimato tra lo 0.9-2.4/1000 persone-anno^{1143,1144}. La gestione dei pazienti con sindrome

di WPW è stata recentemente rivista nelle linee guida ESC 2019 per il trattamento dei pazienti con TSV³⁰² ed è stata aggiornata nel 2020 con specifici riferimenti alla popolazione degli atleti¹¹⁴⁵. Nei pazienti con pre-eccitazione ventricolare e tachicardia da rientro AV sintomatica è raccomandata l'ablazione transcateretere (Classe I), mentre per la stratificazione del rischio nei pazienti asintomatici con pre-eccitazione ventricolare ci si può avvalere sia della valutazione invasiva (Classe IIa) che di quella non invasiva (Classe IIb). L'ablazione transcateretere è raccomandata nei pazienti asintomatici che presentano vie accessorie con caratteristiche di alto rischio (Classe I), mentre nei restanti casi il follow-up clinico (Classe IIa) e l'ablazione transcateretere (Classe IIb) sono opzioni basate sulla scelta informata del paziente. Questa decisione deve tenere conto della sede della via accessoria, dell'esperienza locale con la procedura ablativa e del fatto che durante il follow-up è prevedibile che si sviluppino frequenti aritmie sintomatiche¹¹⁴⁶. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, la TVS secondaria a sindrome di WPW può generalmente essere trattata con terapia farmacologica e le vie accessorie spesso perdono la conduzione anterograda nei primi anni di vita¹¹⁴⁷. Nei bambini con vie accessorie asintomatiche non è raccomandato eseguire la stratificazione del rischio prima degli 8 anni di età¹¹⁴⁸.

8.5. Prevenzione della morte cardiaca improvvisa nell'anziano

L'età rappresenta un forte fattore di rischio di mortalità. In alcuni studi, l'età avanzata è risultata uno dei fattori associati a un minor beneficio atteso dall'impianto di ICD. Nei pazienti con cardiomiopatia ischemica arruolati nello studio MADIT-II, un sistema per il calcolo del rischio costituito da 5 fattori clinici tra cui l'età >70 anni è risultato predittivo dell'assenza di beneficio a lungo termine derivante dall'impianto di ICD¹¹⁴⁹. In una recente analisi di pazienti portatori di ICD arruolati in quattro studi MADIT, l'età <75 anni è risultata un fattore predittivo di TV/FV mentre l'età ≥75 anni è risultata un fattore predittivo di mortalità non aritmica³⁶⁵. In maniera analoga, nel recente studio randomizzato DANISH condotto in pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia non ischemica, l'associazione tra ICD e sopravvivenza è diminuita in maniera lineare con l'aumentare dell'età, mentre un cut-off di età ≤70 anni è risultato associato al massimo beneficio in termini di sopravvivenza⁶⁴⁷. Tali risultati sono stati confermati in studi contemporanei non randomizzati. Nello studio di coorte prospettico EU-CERT-ICD in pazienti con CAD o cardiomiopatie con indicazione ad impianto di ICD in prevenzione primaria non è stato osservato alcun beneficio dell'ICD nei pazienti di età ≥75 anni³⁵⁷ a differenza dei pazienti di età <75 anni nei quali è stata registrata una significativa riduzione della mortalità. Ulteriori studi retrospettivi hanno riportato risultati analoghi¹¹⁵⁰.

L'età biologica può variare in parte in funzione delle comorbidità, che di fatto influiscono significativamente sulla sopravvivenza dei portatori di ICD, tanto che un indice elevato di comorbidità si associa a una minore sopravvivenza nei pazienti con ICD in prevenzione primaria o secondaria^{1149,1151}. Pertanto, un semplice valore cut-off di età non può orientare adeguatamente il processo decisionale e l'indicazione all'impianto di ICD nel paziente anziano deve basarsi su una valutazione personalizzata che tenga in considerazione le condizioni generali e le comorbidità.

Tabella 50 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco nell'anziano

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti anziani che difficilmente possono trarre vantaggio dalla terapia con defibrillatore a causa dell'età avanzata e delle comorbilità può essere preso in considerazione di non procedere all'impianto di ICD in prevenzione primaria ^{647,1150,1152} .	IIB	B

ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9. MESSAGGI CHIAVE

9.1. Aspetti generali

- Una maggiore disponibilità di defibrillatori negli ambienti pubblici e l'addestramento della comunità alle manovre di supporto vitale di base sono fondamentali per migliorare la sopravvivenza delle vittime colpite da OHCA.
- I calcolatori per quantificare il rischio di SCD e VA utilizzati nella pratica clinica devono ottemperare agli elevati standard definiti per lo sviluppo, la validazione esterna e la composizione dei modelli predittivi.
- I pazienti con cardiomiopatie genetiche e sindromi aritmiche devono essere sottoposti di prassi a test genetico.
- Il test e il counseling genetico devono essere eseguiti da un team multidisciplinare di esperti.
- Per il work-up sistematico nei sopravvissuti ad un arresto cardiaco deve essere adottato un approccio multimodale.
- In tutti i soggetti di età <50 anni colpiti da morte improvvisa, ma possibilmente in tutte le vittime di morte improvvisa, è raccomandato un esame autoptico completo.
- La valutazione clinica e genetica dei soggetti deceduti per SADS e dei loro parenti consente di diagnosticare una cardiopatia genetica in un'elevata percentuale di familiari.
- In caso di storm aritmico refrattario alla terapia farmacologica è necessario che siano disponibili tecniche avanzate per l'ablazione transcateretere, il supporto meccanico al circolo e la modulazione autonoma.
- Nel valutare i benefici derivanti dalla terapia con ICD devono essere presi in considerazione i fattori di rischio concomitanti per morte non aritmica e le preferenze e la qualità di vita del paziente.

9.2. Cardiopatia strutturale

- L'ablazione transcateretere è raccomandata nei pazienti con CAD e TVSM sintomatica ricorrente nonostante terapia cronica con amiodarone.
- L'ablazione transcateretere rappresenta il trattamento di prima scelta nei pazienti con cardiomiopatia indotta da PVC.
- Nei pazienti con CMD/HNDCM, l'indicazione all'impianto di ICD in prevenzione primaria non deve essere basata unicamente sul riscontro di una FEVS $\leq 35\%$ ma è importante tenere in considerazione anche altri fattori di rischio (es. RMC e test genetico).
- Nei pazienti con una mutazione nel gene *LMNA* deve essere eseguita una specifica stratificazione del rischio per SCD.
- I pazienti con ARVC ricevono un elevato tasso di shock appropriati erogati dall'ICD che possono comunque non essere salvavita.

- Un sistema validato per il calcolo del rischio (score HCM Risk-Kids) è utile per valutare il rischio di SCD nei pazienti con CMI di età <16 anni.
- I pazienti con distrofia miotonica con palpitazioni suggestive di aritmia, sincope o morte improvvisa rianimata devono essere sottoposti a valutazione elettrofisiologica invasiva.
- Nei pazienti sottoposti a correzione della tetralogia di Fallot che presentano TV monomorfa, l'ablazione transcateretere rappresenta il trattamento preferenziale.

9.3. Malattie elettriche primarie

- Il nadololo e il propranololo sono i beta-bloccanti da preferire nei pazienti con LQTS e CPVT.
- Nei pazienti asintomatici con LQTS può essere utile quantificare il rischio aritmico (mediante il sistema 1-2-3 LQTS Risk).
- Un pattern ECG di tipo 1 indotto al test provocativo con farmaci bloccanti i canali del sodio non deve essere ritenuto diagnostico per BrS in assenza di altri reperti suggestivi.
- La stratificazione del rischio di SCD nei pazienti asintomatici con BrS con un pattern di tipo 1 spontaneo è tuttora controversa.
- Nei pazienti con BrS asintomatici non è raccomandata di routine l'ablazione transcateretere.
- Per porre diagnosi di FV idiopatica deve essere esclusa qualsiasi eziologia sottostante di natura strutturale, da canalopatia o metabolica.
- Il riscontro di ERP costituisce un reperto benigno che si contraddistingue dalla ERS.
- La LCSD riveste un ruolo importante nella gestione dei pazienti con CPVT e LQTS.

10. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

10.1. Aspetti generali

- Sono necessari test di screening accurati per identificare le condizioni cardiache associate a SCD nei soggetti asintomatici nella popolazione generale.
- Nei pazienti con SHD resta da definire l'intervallo di tempo ottimale per la ripetizione dei test prognostici non invasivi e invasivi in caso di risultato negativo.
- È necessaria una migliore valutazione delle varianti genetiche di significato incerto e probabilmente patogene.
- Sono necessari studi sull'utilità degli score di rischio poligenico nei pazienti a rischio di SCD.

10.2. Cardiopatia strutturale – in generale

- Restano da definire la sicurezza e l'efficacia a lungo termine degli S-ICD.
- Non è stato indagato in maniera sistematica il ruolo della terapia con ICD in prevenzione primaria nei pazienti con SHD e frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata.
- Restano da definire quali siano le tecniche ottimali per eseguire il mappaggio del substrato della TV e l'ablazione nei pazienti con SHD.
- Non è chiaro il ruolo dell'impianto di ICD nei pazienti con scompenso cardiaco allo stadio terminale portatori di LVAD a flusso continuo di nuova generazione.

10.3. Complessi ventricolari prematuri/ tachicardia ventricolare di origine idiopatica

- Restano da definire gli eventuali benefici dell'ablazione transcatetere e della terapia con AAD nei pazienti con frequenti episodi di PVC asintomatici e funzione cardiaca preservata.

10.4. Malattia coronarica

- Non è noto quali pazienti con CAD cronica e FEVS severamente compromessa siano a basso rischio di SCD.
- È da chiarire il ruolo della LGE alla RMC nella stratificazione del rischio di SCD nei pazienti con CAD cronica.
- Sono necessari RCT per definire il ruolo della terapia con ICD dopo ablazione efficace della TV nei pazienti con CAD cronica e FEVS lievemente ridotta o preservata.

10.5. Cardiomiopatie

- Non è noto se la cardiomiopatia indotta da PVC costituisca un'entità diagnostica a sé stante o se sia necessaria una predisposizione sottostante.
- Non è chiaro il valore predittivo del riscontro di LGE alla RRMC (es. pattern ed entità di LGE) nella stratificazione del rischio individuale per SCD nei pazienti con sarcoidosi cardiaca, CMI e CMD/HNDCM.
- Sono necessari studi per definire il ruolo della PES nei pazienti con sarcoidosi cardiaca e CMD/HNDCM che presentano una funzione cardiaca lievemente ridotta o preservata e LGE alla RMC.
- Mancano dati prospettici sulla correlazione tra l'intensità e la durata dell'esercizio fisico e la manifestazione e la severità del fenotipo nei pazienti con ARVC portatori sani di una mutazione.
- Sono necessari studi sui benefici della terapia con ICD dopo ablazione efficace nei pazienti con ARVC che presentano TV emodinamicamente tollerata.

- Sono necessari dati sull'outcome clinico, sui fattori predittivi di eventi aritmici e sull'indicazione al trattamento, inclusa la terapia con ICD, nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena biventricolare a dominanza sinistra.

10.6. Valvulopatie

- Sono necessarie maggiori informazioni per identificare i pazienti con PVM a rischio di VA e SCD.

10.7. Cardiopatie congenite

- Sono necessarie maggiori informazioni sul rischio assoluto di VA e SCD nei pazienti con CHD sottoposti a interventi riparativi con i moderni approcci chirurgici.

10.8. Malattie elettriche primarie

- Sono necessarie solide evidenze a supporto della terapia profilattica con ICD in aggiunta al trattamento con beta-bloccanti e alla terapia gene-specifica nei pazienti con LQTS.
- Sono necessari ulteriori dati per definire il ruolo della LCSD e dell'ICD nei pazienti con LQTS ad alto rischio intolleranti alla terapia medica.
- Sono necessari migliori strumenti diagnostici e di stratificazione del rischio per i pazienti asintomatici con BrS e sospetta ERS.
- Sono necessari ulteriori studi sul ruolo del mappaggio endo-epicardico nell'identificazione di anomalie strutturali localizzate potenzialmente correlate alla FV idiopatica e nell'ablazione transcatetere mirata.
- Sono necessari dati a lungo termine sull'efficacia dell'ICD rispetto all'assenza di ICD nei pazienti con CPVT sopravvissuti ad un arresto cardiaco.
- Non è chiaro il motivo per il quale le donne sono a basso rischio di SCD correlata all'attività sportiva.

11. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": MESSAGGI DELLE LINEE GUIDA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per le manovre di supporto vitale di base e per l'accesso al defibrillatore automatico esterno negli ambienti pubblici		
Si raccomanda di rendere disponibile l'accesso pubblico alla defibrillazione nei luoghi dove l'arresto cardiaco si verifica con una certa frequenza ^c .	I	B
In caso di OHCA si raccomanda la RCP tempestiva da parte degli astanti.	I	B
Si raccomanda di promuovere l'addestramento della comunità alle manovre di supporto vitale di base per incrementare i tassi di RCP e di utilizzo degli AED da parte degli astanti.	I	B
Raccomandazioni per il test genetico		
Il test genetico è raccomandato quando in un soggetto vivo o deceduto viene diagnosticata una patologia di probabile origine genetica associata ad un rischio di VA e SCD.	I	B
Quando viene identificata per la prima volta una variante potenzialmente causativa si raccomanda di valutarne la patogenicità utilizzando strumenti di riferimento accettati a livello internazionale.	I	C
Il test genetico nei parenti di primo grado o sintomatici e nei portatori obbligati è raccomandato quando viene identificata una variante di classe IV o di classe V in un individuo vivo o deceduto affetto da una patologia associata ad un rischio di VA e SCD.	I	C
Si raccomanda che il test genetico e il counseling sulle sue potenziali conseguenze siano effettuati da un team multidisciplinare esperto.	I	C
Si raccomanda di valutare le varianti di classe III (varianti di significato incerto) e le varianti di classe IV possibilmente in base alla segregazione nelle famiglie, con rivalutazione periodica della variante.	I	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'esecuzione del test genetico non è raccomandata nei casi indice nei quali non vi siano sufficienti evidenze di una malattia genetica.	III	C
Raccomandazioni per la valutazione dei pazienti con aritmia ventricolare di nuovo riscontro alla presentazione		
Nei pazienti con VA di nuovo riscontro (frequenti PVC, TVNS, TVSM) come valutazione di prima scelta si raccomanda di eseguire un ECG a 12 derivazioni in condizioni basali, con documentazione della VA quando possibile, ed un esame ecocardiografico.	I	C
Raccomandazioni per la valutazione dei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso		
Le indagini nei sopravvissuti ad un arresto cardiaco improvviso non imputabile in maniera chiara ad una causa extracardiaca devono essere supervisionate da un team multidisciplinare.	I	B
Nei pazienti con instabilità elettrica dopo arresto cardiaco improvviso nei quali vi sia il sospetto di ischemia miocardica è indicata l'esecuzione della coronarografia.	I	C
Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso si raccomanda di raccogliere i campioni ematici alla presentazione per l'eventuale esecuzione delle indagini tossicologiche e del test genetico.	I	B
In tutti i sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso si raccomanda di recuperare le registrazioni dei CIED e dei monitor indossabili.	I	B
Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso si raccomanda di eseguire ripetuti ECG a 12 derivazioni durante ritmo sinusale stabile (con registrazione delle derivazioni precordiali alte) e il monitoraggio cardiaco continuo.	I	B
In tutti i sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico per la valutazione della funzione e della struttura cardiaca.	I	C
In tutti i sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso senza una chiara causa sottostante si raccomanda di eseguire l'imaging coronarico e la RMC con LGE per la valutazione della funzione e della struttura cardiaca.	I	B
Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso senza una chiara causa sottostante si raccomanda di eseguire un test provocativo con farmaci bloccanti i canali del sodio e il test da sforzo.	I	B
Raccomandazioni per la valutazione delle vittime di morte improvvisa		
Gli accertamenti sulle morti improvvise inattese, specialmente quando si sospetti una malattia ereditaria, devono diventare una priorità di sanità pubblica.	I	B
Nelle vittime di morte improvvisa si raccomanda di ottenere una descrizione dettagliata delle circostanze del decesso, dei sintomi che l'hanno preceduto e dell'anamnesi familiare, nonché di revisionare i precedenti rapporti medici.	I	B
Un esame autoptico completo è raccomandato possibilmente in tutte le vittime di morte improvvisa inattesa e sistematicamente nei casi avvenuti in soggetti di età <50 anni.	I	B
Nelle vittime di SCD si raccomanda di raccogliere campioni di sangue idonei all'estrazione del DNA e di consultare un anatomo-patologo esperto in patologie cardiache quando si sospetti una causa ereditaria o quando non sia stata identificata la causa del decesso.	I	B
Nelle vittime di morte improvvisa in cui non sia stata identificata una causa certa si raccomanda di eseguire l'esame tossicologico.	I	B
Nelle vittime di SCD in cui sia stata identificata la causa o si sospetti una causa ereditaria si raccomanda di eseguire un test genetico mirato.	I	B
Nelle vittime di SADS, il test genetico post-mortem mirato ad indentificare la malattia elettrica primaria è raccomandato nei soggetti di giovane età (<50 anni) e/o quando le circostanze del decesso e/o la storia familiare siano suggestivi di malattia elettrica primaria.	I	B
Quando all'esame autoptico sia diagnosticata una possibile malattia cardiaca ereditaria si raccomanda di indirizzare i parenti di primo grado a valutazione cardiaca presso un centro specialistico.	I	B
Nelle vittime di morte improvvisa non sottoposte ad esame autoptico ma nelle quali si sospetti una possibile malattia cardiaca ereditaria si raccomanda di indirizzare i parenti di primo grado a valutazione cardiaca presso un centro specialistico.	I	B
Nelle vittime di SADS il test genetico post-mortem con sequenziamento dell'esoma e del genoma non è raccomandato in assenza di un'ipotesi diagnostica.	III	B
Raccomandazioni per la valutazione dei parenti di soggetti deceduti per sindrome della morte improvvisa aritmica		
La valutazione dei familiari dei soggetti colpiti da SADS è raccomandata: <ul style="list-style-type: none"> • nei parenti di primo grado • nei parenti portatori di una mutazione sulla base della storia familiare • nei parenti con sintomi sospetti • quando il decesso per SADS è avvenuto in soggetto di età <50 anni o quando vi siano altri dati circostanziali o una storia familiare suggestivi di una malattia ereditaria. 	I	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nella valutazione dei familiari dei soggetti colpiti da SADS si raccomanda di includere il test genetico quando viene identificata una mutazione patogena all'analisi genetica post-mortem effettuata nel soggetto deceduto per SADS.	I	B
Nella valutazione basale dei familiari dei soggetti colpiti da SADS si raccomanda di includere la raccolta della storia medica, l'esame obiettivo, l'ECG standard e con registrazione delle derivazioni precordiali alte, l'esame ecocardiografico e il test da sforzo.	I	B
Nei familiari dei soggetti colpiti da SADS senza diagnosi alla valutazione clinica si raccomanda di sottoporre a follow-up i bambini della vittima fino a che non abbiano raggiunto l'età adulta.	I	C
Nei familiari dei soggetti colpiti da SADS senza diagnosi alla valutazione clinica non è raccomandato di sottoporre a follow-up gli adulti asintomatici che possono invece essere dimessi consigliando loro di ripresentarsi in caso sopraggiunga uno stato sintomatologico o si verifichino variazioni nella storia familiare.	III	C
Raccomandazioni per il trattamento delle condizioni reversibili		
In caso di sospetta VA indotta da farmaci si raccomanda la sospensione di qualsiasi agente causale.	I	B
Nei pazienti con VA si raccomanda di ricercare le cause reversibili (es. squilibri elettrolitici, ischemia, ipossiemia, stati febbrili) ^d .	I	C
Raccomandazioni per la gestione in acuto della tachicardia ventricolare sostenuta e dello storm aritmico		
La cardioversione elettrica è raccomandata come trattamento preferenziale nei pazienti con TVSM emodinamicamente non tollerata.	I	B
La cardioversione elettrica è raccomandata come trattamento preferenziale nei pazienti con TVSM emodinamicamente tollerata, a condizione che il rischio correlato all'anestesia/sedazione sia basso.	I	C
Nei pazienti con TV idiopatica emodinamicamente tollerata è raccomandato il trattamento con betabloccanti e.v. (se TV ad origine dall'RVOT) o verapamil e.v. (se TV fascicolare).	I	C
La somministrazione e.v. di verapamil non è raccomandata per il trattamento della tachicardia a complessi QRS larghi dal meccanismo non noto.	III	B
Nei pazienti con storm aritmico è raccomandata la sedazione lieve-moderata allo scopo di alleviare il distress psicologico e ridurre il tono simpatico.	I	C
In assenza di controindicazioni, nei pazienti con SHD e storm aritmico è raccomandata la terapia antiaritmica con beta-bloccanti (preferibilmente non selettivi) in combinazione con amiodarone e.v..	I	B
Nei pazienti con TdP è raccomandata la somministrazione e.v. di magnesio con supplementazione di potassio.	I	C
Nei pazienti con sindrome del QT lungo ed episodi ricorrenti di TdP nonostante la correzione delle condizioni precipitanti e la somministrazione di magnesio è raccomandato l'isoproterenolo o la stimolazione transvenosa allo scopo di aumentare la frequenza cardiaca.	I	C
Nei pazienti con TV incessante o storm aritmico dovuto a TVSM refrattaria alla terapia con AAD è raccomandata l'ablazione transcateretere.	I	B
Raccomandazioni per la terapia farmacologica dello scompenso cardiaco		
In tutti i pazienti con scompenso cardiaco con FE ridotta è raccomandata la terapia medica ottimale con ACE-I/ARB/ARNI, MRA, beta-bloccanti e inibitori di SGLT2.	I	A
Raccomandazioni per l'impianto di defibrillatore cardiaco (aspetti generali)		
L'impianto di ICD è raccomandato unicamente nei pazienti che hanno un'aspettativa di vita >1 anno in buono stato funzionale.	I	C
L'impianto di ICD non è raccomandato nei pazienti con VA incessanti fino a quando non sia stato conseguito il controllo dell'aritmia.	III	C
Raccomandazioni per la prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con FV documentata o TV emodinamicamente non tollerata in assenza di cause reversibili.	I	A
Raccomandazioni per la terapia di resincronizzazione cardiaca in combinazione con il defibrillatore cardiaco impiantabile		
In caso di indicazione alla terapia con ICD si raccomanda di valutare se il paziente possa trarre beneficio dall'impianto di dispositivo per CRT con defibrillazione.	I	C
Raccomandazioni per ottimizzare la programmazione del dispositivo		
L'ottimizzazione della programmazione dell'ICD è indicata allo scopo di evitare interventi inappropriati e non necessari del dispositivo e per ridurre la mortalità.	I	A
Nei pazienti portatori di ICD mono- o bicamerale che non hanno indicazione a stimolazione anti-bradicardica si raccomanda di ridurre al minimo la stimolazione ventricolare.	I	A

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
È indicata la programmazione con un intervallo di rilevamento lungo (della durata di almeno 6-12 s o 30 intervalli).	I	A
Nei pazienti portatori di ICD per la prevenzione primaria si raccomanda di programmare un rilevamento della tachicardia prolungato ad una soglia ventricolare ≥ 188 b/min.	I	A
Nei pazienti affetti da SHD si raccomanda di programmare l'erogazione di almeno una terapia di ATP in tutte le zone di tachiaritmia.	I	A
Si raccomanda di programmare algoritmi per discriminare la TSV dalla TV per le tachicardie con frequenza fino a 230 b/min.	I	B
Si raccomanda di attivare gli alert per il rilevamento di malfunzionamenti dell'elettrocattetero.	I	B
Il monitoraggio remoto è raccomandato allo scopo di ridurre l'incidenza di shock inappropriati.	I	B
Si raccomanda in prima istanza di programmare burst di ATP rispetto all'ATP con sequenze di rampa.	I	B
Per gli S-ICD si raccomanda una configurazione con doppia zona di rilevamento con attivazione dell'algoritmo di discriminazione nella zona di shock condizionale inferiore.	I	B
Raccomandazioni per il trattamento concomitante volto ad evitare shock inappropriati del defibrillatore cardiaco impiantabile		
L'ablazione transcattetero è raccomandata nei pazienti portatori di ICD con episodi ricorrenti di TSV che comportano interventi inappropriati del dispositivo.	I	C
La terapia farmacologica o l'ablazione transcattetero è raccomandata nei pazienti con FA correlata ad interventi inappropriati dell'ICD nonostante una programmazione ottimale del dispositivo.	I	C
Raccomandazioni per la gestione psicosociale dopo impianto di defibrillatore cardiaco		
Nei pazienti con ICD si raccomanda una valutazione dello stato psicologico e il trattamento dello stress psicologico.	I	C
Prima dell'impianto dell'ICD e durante l'evoluzione della malattia si raccomanda che il medico/professionista sanitario sia in comunicazione con il paziente per affrontare eventuali preoccupazioni riguardanti l'ICD e discutere della qualità di vita.	I	C
Raccomandazioni per la prevenzione delle complicanze correlate al defibrillatore cardiaco impiantabile		
L'ICD monocamerale è raccomandato rispetto a quello bicamerale per la prevenzione primaria nei pazienti senza indicazione attuale o potenziale di stimolazione atriale o AV sequenziale in ragione del minor rischio di complicanze correlate al dispositivo.	I	A
Raccomandazioni per le questioni di fine vita nei pazienti portatori di defibrillatore cardiaco impiantabile		
Prima dell'impianto e in caso di deterioramento significativo dello stato di salute è indicata una discussione informata con il paziente ed i suoi familiari circa la possibilità di disattivare l'ICD ai fini di una decisione condivisa.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con sindrome coronarica acuta e vasospasmo		
In assenza di controindicazioni, il trattamento con beta-bloccanti e.v. è indicato nei pazienti con STEMI che sviluppano TVP/FV.	I	B
Il trattamento profilattico con AAD (ad eccezione dei beta-bloccanti) non è raccomandato nei pazienti con SCA.	III	B
Raccomandazioni per la stratificazione del rischio e per il trattamento delle aritmie ventricolari nella fase precoce del post-infarto		
La valutazione precoce (prima della dimissione) della FEVS è raccomandata in tutti i pazienti con IM acuto.	I	B
Nei pazienti con FEVS $\leq 40\%$ pre-dimissione si raccomanda di rivalutare la FEVS 6-12 settimane post-IM per determinare l'eventuale necessità di impianto di ICD in prevenzione primaria.	I	C
Raccomandazioni per la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con malattia coronarica cronica		
La PES è indicata nei pazienti con sincope e pregresso STEMI nei quali la sincope rimane inspiegata dopo valutazione non invasiva.	I	C
La terapia con ICD è raccomandata nei pazienti con CAD, scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA II-III) e FEVS $\leq 35\%$ nonostante ≥ 3 mesi di OMT.	I	A
Il trattamento profilattico con AAD, ad eccezione dei beta-bloccanti, non è raccomandato nei pazienti con CAD.	III	A
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti senza ischemia in atto con FV documentata o TV emodinamicamente non tollerata insorte dopo oltre 48h post-IM.	I	A
Nei pazienti con CAD e TVSM ricorrente sintomatica o ripetuti shock dell'ICD per TVSM nonostante terapia cronica con amiodarone è raccomandata l'ablazione transcattetero piuttosto che la titolazione della terapia con AAD.	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con anomalie coronariche		
L'imaging cardiaco da stress durante esercizio fisico è raccomandato in aggiunta al test cardiopolmonare da sforzo nei pazienti con origine anomala delle arterie coronarie con decorso interatriale allo scopo di confermare/escludere la presenza di ischemia miocardica.	I	C
L'imaging cardiaco da stress durante esercizio fisico è raccomandato in aggiunta al test cardiopolmonare da sforzo dopo chirurgia nei pazienti con origine anomala dall'aorta di un'arteria coronaria e storia di arresto cardiaco rianimato.	I	C
La chirurgia è raccomandata nei pazienti con origine anomala dall'aorta di un'arteria coronaria con pregresso arresto cardiaco, sincope verosimilmente imputabile a VA, o angina quando siano state escluse altre cause.	I	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con complessi ventricolari prematuri/tachicardia ventricolare di origine idiopatica		
Si raccomanda di valutare periodicamente la funzione ventricolare nei pazienti con un burden di PVC >10% che presentano una normale funzione ventricolare.	I	C
L'ablazione transcateretere è raccomandata come trattamento di prima scelta nei pazienti sintomatici con PVC/TV di natura idiopatica ad origine dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra ^e .	I	B
I beta-bloccanti ed i CCB non diidropiridinici sono indicati nei pazienti sintomatici con PVC/TV di natura idiopatica ad origine non dall'RVOT o dai fascicoli di sinistra.	I	C
L'ablazione transcateretere non è raccomandata nei bambini di età <5 anni o di peso <10 kg a meno che la terapia medica precedente non abbia avuto successo o la TV sia emodinamicamente non tollerata.	III	C
La somministrazione di amiodarone come trattamento di prima scelta non è raccomandata nei pazienti con TV/PVC di origine idiopatica.	III	C
La somministrazione di verapamil non è raccomandata nei bambini con PVC/TV di età <1 anno, specialmente se presentano segni di insufficienza cardiaca o sono già in trattamento con altri AAD.	III	C
Raccomandazioni per i pazienti con cardiomiopatia indotta o esacerbata da complessi ventricolari prematuri		
Nei pazienti con cardiomiopatia presumibilmente dovuta a PVC frequenti prevalentemente di tipo monomorfo è raccomandata l'ablazione transcateretere.	I	C
Raccomandazioni per la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa/cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa		
Il test genetico (mirato almeno ai geni <i>LMNA</i> , <i>PLN</i> , <i>RBM20</i> e <i>FLNC</i>) è raccomandato nei pazienti con CMD/HNDCM e ritardo della conduzione AV di età <50 anni o con storia familiare di CMD/HNDCM o di SCD giovanile (<50 anni) in un parente di primo grado.	I	B
Nei pazienti con CMD/HNDCM e una mutazione del gene <i>LMNA</i> non è raccomandata la partecipazione ad attività fisica di alta intensità, né ad attività sportiva agonistica.	III	C
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con CMD/HNDCM sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso dovuto a TV/FV o che presentano TVSM emodinamicamente non tollerata.	I	B
Nei parenti di primo grado dei pazienti con CMD/HNDCM si raccomanda di eseguire un ECG o un ecocardiogramma quando: <ul style="list-style-type: none"> il paziente indice ha ricevuto la diagnosi prima dei 50 anni di età o presenta caratteristiche cliniche indicative di una causa ereditaria, o in presenza di anamnesi familiare di CMD/HNDCM o morte improvvisa precoce inattesa. 	I	C
Raccomandazioni per la diagnosi, la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro		
Nei pazienti con sospetta ARVC si raccomanda di eseguire la RMC.	I	B
Nei pazienti con diagnosi sospetta o accertata di ARVC sono indicati il counseling e test genetico.	I	B
Nei pazienti con diagnosi accertata di ARVC si raccomanda l'astensione dall'attività fisica ad alta intensità.	I	B
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con ARVC che presentano TV non emodinamicamente tollerata o FV.	I	C
Nei pazienti con ARVC e VA sostenute o non sostenute è raccomandata la terapia con beta-bloccanti.	I	C
Nei parenti di primo grado dei pazienti con ARVC si raccomanda di eseguire un ECG e un ecocardiogramma.	I	C
Raccomandazioni per la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica		
Per il work-up diagnostico nei pazienti con CMI si raccomanda di eseguire la RMC con LGE.	I	B
Nei pazienti con CMI sono raccomandati il counseling e test genetico.	I	B
Si raccomanda di stimare il rischio di SCD a 5 anni alla prima valutazione e successivamente ad intervalli di 1-3 anni o ogniqualvolta si verifichi una variazione delle condizioni cliniche.	I	C
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con CMI che presentano TV non emodinamicamente tollerata o FV.	I	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei parenti di primo grado dei pazienti con CMI si raccomanda di eseguire un ECG e un ecocardiogramma.	I	C
Raccomandazioni per la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con malattie neuromuscolari		
Nei pazienti con distrofia muscolare si raccomanda di eseguire un follow-up su base annuale che preveda l'esecuzione di almeno un ECG a 12 derivazioni, anche nella fase occulta della malattia.	I	C
Si raccomanda di trattare i pazienti con malattie neuromuscolari che sviluppano VA o disfunzione ventricolare alla stregua di quelli senza malattie neuromuscolari.	I	C
La valutazione elettrofisiologica invasiva è raccomandata nei pazienti con distrofia miotonica che presentano palpitazioni o sincope suggestive di VA o che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco.	I	C
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con distrofia miotonica che presentano TVSM o che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco non dovuto a TV-BBR.	I	C
Nei pazienti con distrofia miotonica non è raccomandata la valutazione elettrofisiologica seriata della conduzione AV e dell'inducibilità dell'aritmia se non nel caso di sospetta aritmia o progressione dei disturbi della conduzione all'ECG.	III	C
L'ablazione transcateretere è raccomandata nei pazienti sintomatici con TV-BBR.	I	C
L'impianto di ICD/pacemaker è raccomandato nei pazienti con distrofia miotonica sottoposti ad ablazione della TV-BBR.	I	C
Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con miocardite		
In caso di miocardite acuta clinicamente sospetta o accertata si raccomanda di indirizzare ad un centro specialistico i pazienti con episodi di VA potenzialmente fatali.	I	C
Nei pazienti con episodi di TVSM emodinamicamente non tollerata durante la fase cronica della miocardite è raccomandato l'impianto di ICD.	I	C
Raccomandazioni per la stratificazione del rischio, la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con sarcoidosi cardiaca		
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano una FEVS $\leq 35\%$.	I	B
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con sarcoidosi cardiaca che presentano TV sostenuta accertata o colpiti da arresto cardiaco rianimato.	I	B
Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con valvulopatie		
La PES con eventuale ablazione transcateretere è raccomandata nei pazienti con valvulopatia aortica e TVSM allo scopo di identificare ed ablate la TV-BBR, specialmente quando si sviluppa dopo un intervento valvolare.	I	C
Nei pazienti con valvulopatia e disfunzione VS persistente dopo correzione chirurgica si raccomanda (quando possibile) l'impianto di ICD in prevenzione primaria secondo quanto raccomandato per la CMD/HNDCM.	I	C
Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e il trattamento delle aritmie ventricolari nei pazienti con cardiopatia congenita		
Nei pazienti adulti affetti da CHD con fisiologia biventricolare e ventricolo sinistro sistemico che presentano scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA II/III) e FE $\leq 35\%$ nonostante OMT per almeno 3 mesi è indicato l'impianto di ICD.	I	C
Nei pazienti con CHD che presentano TV sostenuta si raccomanda di valutare le lesioni residue e le alterazioni strutturali di nuova insorgenza.	I	B
Nei pazienti con CHD che presentano TV non tollerata o sopravvissuti ad arresto cardiaco dovuto a FV è indicato l'impianto di ICD dopo aver escluso le potenziali cause reversibili.	I	C
Nei pazienti sottoposti a riparazione della TOF che presentano TVSM o che ricevono appropriati interventi dell'ICD sintomatici ricorrenti per TVSM si raccomanda l'ablazione transcateretere da eseguirsi presso centri specializzati.	I	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con fibrillazione ventricolare idiopatica		
Nei sopravvissuti ad arresto cardiaco improvviso si raccomanda di porre diagnosi di FV idiopatica, preferibilmente sulla base della documentazione degli episodi di FV, dopo aver escluso qualsiasi eziologia sottostante di natura strutturale, da canalopatia, metabolica o tossicologica.	I	B
Nei pazienti con FV idiopatica è raccomandato l'impianto di ICD.	I	B
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con sindrome del QT lungo		
Si raccomanda che la diagnosi di LQTS sia posta in presenza di un QTc ≥ 480 ms in ripetuti ECG a 12 derivazioni indipendentemente dalla sintomatologia o a fronte di uno score di rischio per LQTS >3 .	I	C
Nei pazienti con LQTS clinicamente accertata si raccomanda il test e counseling genetico.	I	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che la diagnosi di LQTS sia posta dopo aver identificato una mutazione patogena, indipendentemente dalla durata del QT.	I	C
L'esecuzione routinaria del test con adrenalina non è raccomandato nei pazienti con LQTS.	III	C
Nei pazienti con LQTS si raccomanda di: <ul style="list-style-type: none"> • Evitare farmaci che inducono un prolungamento del QT^f. • Evitare e correggere gli squilibri elettrolitici. • Evitare fattori scatenanti pro-aritmici genotipo-specifici. 	I	C
Nei pazienti con LQTS che presentano un intervallo QT prolungato è raccomandato il trattamento con beta-bloccanti, preferibilmente non selettivi (nadololo o propranololo), allo scopo di ridurre il rischio di eventi aritmici.	I	B
Nei pazienti con LQTS che presentano un intervallo QT prolungato è indicato il trattamento con mexiletina.	I	C
Nei pazienti con LQTS sopravvissuti ad arresto cardiaco è raccomandato l'impianto di ICD in aggiunta al trattamento con beta-bloccanti.	I	B
Nei pazienti con LQTS sintomatica ^a in terapia beta-bloccante e genotipo-specifica è raccomandato l'impianto di ICD.	I	C
Nei pazienti con LQTS sintomatica ^a , la LCSD è raccomandata quando: (a) la terapia con ICD è controindicata o rifiutata dal paziente; (b) il paziente è portatore di ICD ed è già in terapia beta-bloccante e genotipo-specifica ma riceve shock ripetuti o manifesta episodi sincopali dovuti a VA.	I	C
Lo studio elettrofisiologico invasivo non è raccomandato nei pazienti con LQTS.	III	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con sindrome di Andersen-Tawil		
Nei pazienti con sospetta sindrome di Andersen-Tawil è raccomandato il test genetico.	I	C
Nei pazienti con sindrome di Andersen-Tawil rianimati da un arresto cardiaco o che presentano TV sostenuta non tollerata è raccomandato l'impianto di ICD.	I	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con sindrome di Brugada		
Si raccomanda che la diagnosi di BrS sia posta nei pazienti che non presentano altre patologie cardiache ma nei quali si riscontra un pattern ECG di BrS di tipo 1 spontaneo.	I	C
Si raccomanda che la diagnosi di BrS sia posta nei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a FV o TVP che non presentano altre patologie cardiache ma nei quali si riscontra un pattern ECG di BrS di tipo 1 indotto dall'esposizione a farmaci bloccanti i canali del sodio o da uno stato febbrile.	I	C
Nei probandi con BrS è raccomandato il test genetico per la ricerca di mutazioni del gene <i>SCN5A</i> .	I	C
Il test con farmaci bloccanti i canali del sodio non è raccomandato nei pazienti con pregresso pattern ECG di BrS di tipo 1.	III	C
Nei pazienti con BrS si raccomanda di: <ol style="list-style-type: none"> a) Evitare i farmaci che possono indurre soprassollamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre (http://www.brugadadrugs.org) b) Evitare l'assunzione di cocaina e cannabis o l'abuso di bevande alcoliche c) Trattare gli stati febbrili con antipiretici. 	I	C
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con BrS che: <ol style="list-style-type: none"> a) Sono sopravvissuti ad arresto cardiaco rianimato e/o b) Presentano TV sostenuta spontanea documentata. 	I	C
Nei pazienti asintomatici con BrS non è raccomandata l'ablazione transcateretere.	III	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con pattern/sindrome della ripolarizzazione precoce		
Si raccomanda che la diagnosi di ERP sia posta in presenza di un soprassollamento del punto J ≥ 1 mm in due derivazioni adiacenti inferiori e/o laterali dell'ECG.	I	C
Si raccomanda che la diagnosi di ERS sia posta nei pazienti rianimati da un episodio di TVP/FV inspiegata in presenza di ERP.	I	C
Nei soggetti asintomatici con ERP non è raccomandata l'esecuzione routinaria della valutazione clinica	III	C
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con diagnosi di ERS sopravvissuti ad un arresto cardiaco.	I	B
L'impianto di ICD non è raccomandato nei pazienti asintomatici con un ERP isolato.	III	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica		
Si raccomanda che la diagnosi di CPVT sia posta in presenza di un cuore strutturalmente sano, ECG nella norma e TV bidirezionale o polimorfa indotta dall'esercizio fisico o da uno stress emotivo.	I	C
Si raccomanda che la diagnosi di CPVT sia posta nei pazienti portatori di una mutazione a carico dei geni causativi.	I	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con sospetto clinico o diagnosi clinica di CPVT è indicato il test e counseling genetico.	I	C
In tutti i pazienti con CPVT si raccomanda di evitare la pratica di sport agonistico o di esercizi strenui e l'esposizione ad ambienti stressanti.	I	C
In tutti i pazienti con diagnosi clinica di CPVT è raccomandata la terapia con beta-bloccanti, preferibilmente non selettivi (nadololo o propranololo).	I	C
L'impianto di ICD in aggiunta alla terapia con beta-bloccanti e flecainide è raccomandato nei pazienti con CPVT sopravvissuti ad un arresto cardiaco.	I	C
La PES non è raccomandata per la stratificazione del rischio di SCD.	III	C
Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con sindrome del QT corto		
Si raccomanda che la diagnosi di SQTS sia posta in presenza di un QTc ≤360 ms associato ad una o più delle seguenti condizioni: (a) identificazione di una mutazione patogena, (b) storia familiare di SQTS, (c) arresto cardiaco rianimato dovuto ad un episodio di TV/FV in assenza di cardiopatia.	I	C
Nei pazienti con diagnosi di SQTS è indicato il test genetico.	I	C
L'impianto di ICD è raccomandato nei pazienti con diagnosi di SQTS che: (a) sono sopravvissuti ad arresto cardiaco rianimato e/o (b) presentano TV sostenuta spontanea documentata.	I	C
La PES non è raccomandata per la stratificazione del rischio di SCD nei pazienti con SQTS.	III	C
Raccomandazioni per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e la gestione delle aritmie ventricolari nelle pazienti in stato di gravidanza		
In caso di TV sostenuta durante la gravidanza è raccomandata la cardioversione elettrica.	I	C
In caso di indicazione ad impianto di ICD durante la gravidanza, si raccomanda di eseguire l'intervento garantendo una protezione ottimale dalle radiazioni.	I	C
Nelle donne affette da LQTS o CPVT si raccomanda di proseguire il trattamento con beta-bloccanti durante la gravidanza e nel postpartum.	I	C
Raccomandazioni per la stratificazione del rischio e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nell'atleta		
Negli atleti con storia medica positiva, esame obiettivo anormale o alterazioni ECG si raccomanda di eseguire ulteriori accertamenti come l'esame ecocardiografico e/o la RMC per confermare (o escludere) la presenza di una patologia sottostante.	I	C
Si raccomanda di trattare gli atleti con diagnosi di malattia cardiovascolare associata a rischio di SCD secondo quanto indicato nelle attuali linee guida per l'eleggibilità all'attività sportiva.	I	C
Si raccomanda che il personale in servizio nelle strutture sportive sia addestrato alla RCP e all'utilizzo dell'AED.	I	C

AAD, farmaci antiaritmici; ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; AED, defibrillatore automatico esterno; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ARNI, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprililina; ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; ATP, stimolazione anti-tachicardica; AV, atrioventricolare; BrS, sindrome di Brugada; CAD, malattia coronarica; CCB, calcio-antagonisti; CHD, cardiopatia congenita; CIED, dispositivi cardiaci elettronici impiantabili; CMD, cardiomiopatia dilatativa; CMI, cardiomiopatia ipertrofica; CPVT, tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; ERP, pattern di ripolarizzazione precoce; ERS, sindrome della ripolarizzazione precoce; e.v., per via endovenosa; FA, fibrillazione atriale; FE, frazione di eiezione; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FV, fibrillazione ventricolare; HNDPCM, cardiomiopatia ipocinetica non dilatativa; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; IM, infarto miocardico; LCSD, denervazione simpatica cardiaca sinistra; LGE, captazione tardiva di gadolinio; LQTS, sindrome del QT lungo; MRA, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; OHCA, arresto cardiaco extraospedaliero; OMT, terapia medica ottimale; PVC, complessi ventricolari prematuri; PES, stimolazione elettrica programmata; RCP, rianimazione cardiopolmonare; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; SADS, sindrome della morte improvvisa aritmica; SCD, morte cardiaca improvvisa; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SHD, cardiopatia strutturale; S-ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile sottocutaneo; SQTS, sindrome del QT corto; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TdP, torsione di punta; TOF, tetralogia di Fallot; TSV, tachicardia sopraventricolare; TV, tachicardia ventricolare; TV-BBR, tachicardia ventricolare da rientro branca-branca; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa; TVSM, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa; TVP, tachicardia ventricolare polimorfa; VA, aritmia ventricolare; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cCentri commerciali, stadi, stazioni di trasporto pubblico, casinò.

^dL'elenco non è completo.

^eLivello di evidenza C per gli episodi di PVC/TV ad origine dai fascicoli di sinistra.

^f<http://www.crediblemeds.org>.

^gSincope aritmica o VA non emodinamicamente tollerata.

12. INDICATORI DI QUALITÀ

Gli indicatori di qualità sono strumenti che possono essere utilizzati sia per valutare la qualità dell'assistenza, in termini di procedimenti strutturali, processi di cura ed outcome clinico¹¹⁵³, sia per migliorare l'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, mediante iniziative della qualità ed un approccio di benchmarking da parte degli erogatori dell'assistenza^{1154,1155}. Come tali, il loro ruolo nel guidare il miglioramento delle cure e dell'outcome è sempre più riconosciuto e suscita l'interesse delle autorità sanitarie, delle organizzazioni professionali e del settore pubblico e privato¹¹⁵³.

L'ESC ritiene sia necessario misurare e riportare la qualità e gli outcome delle cure cardiovascolari e, in quest'ottica, ha elaborato un metodo per sviluppare degli indicatori di qualità mirati a quantificare le cure e gli outcome relativi alle malattie cardiovascolari¹¹⁵³. Parallelamente alla stesura di queste linee guida, è stato avviato un procedimento per sviluppare una serie di indicatori di qualità per i pazienti con VA o a rischio di sviluppare VA, applicando la metodologia ESC e in collaborazione con gli esperti del settore e con la European Heart Rhythm Association. La lista completa di tali indicatori di qualità, insieme alle loro specifiche e al processo di sviluppo, saranno oggetto di un'altra pubblicazione.

13. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Il materiale supplementare è disponibile sul sito web dello *European Heart Journal*.

BIBLIOGRAFIA

- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;39:1883-1948.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427-3520.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
- Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17-96.
- Wahbi K, Babuty D, Probst V, Wissocque L, Labombarda F, Porcher R, et al. Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur Heart J* 2017;38:751-758.
- Bucci E, Testa M, Licchelli L, Frattari A, El Halabieh NA, Gabriele E, et al. A 34-year longitudinal study on long-term cardiac outcomes in DM1 patients with normal ECG at baseline at an Italian clinical centre. *J Neurol* 2018;265:885-895.
- Chong-Nguyen C, Wahbi K, Algalarrondo V, Bécane HM, Radvanyi-Hoffman H, Arnaud P, et al. Association between mutation size and cardiac involvement in myotonic dystrophy type 1: an analysis of the DM1-heart registry. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001526.
- Sabovic M, Medica I, Logar N, Mandić E, Zidar J, Peterlin B. Relation of CTG expansion and clinical variables to electrocardiogram conduction abnormalities and sudden death in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2003;13:822-826.
- Clarke NR, Kelion AD, Nixon J, Hilton-Jones D, Forfar JC. Does cytosine-thymine-guanine (CTG) expansion size predict cardiac events and electrocardiographic progression in myotonic dystrophy? *Heart* 2001;86:411-416.
- Melacini P, Villanova C, Menegazzo E, Novelli G, Danieli G, Rizzoli G, et al. Correlation between cardiac involvement and CTG trinucleotide repeat length in myotonic dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:239-245.
- Lazarus A, Varin J, Ounoughene Z, Radvanyi H, Junien C, Coste J, et al. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation* 1999;99:1041-1046.
- Sansone VA, Brigonzi E, Schoser B, Villani S, Gaeta M, De Ambroggi G, et al. The frequency and severity of cardiac involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): long-term outcomes. *Int J Cardiol* 2013;168:1147-1153.
- Bretton R, Mathieu J. Usefulness of clinical and electrocardiographic data for predicting adverse cardiac events in patients with myotonic dystrophy. *Can J Cardiol* 2009;25:e23-e27.
- Hermans MCE, Faber CG, Bekkers SCAM, de Die-Smulders CEM, Gerrits MM, Merckx ISJ, et al. Structural and functional cardiac changes in myotonic dystrophy type 1: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:48.
- Schmacht L, Traber J, Grieben U, Utz W, Dieringer MA, Kellman P, et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy type 2 patients with preserved ejection fraction: detection by cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004615.
- Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008;358:2688-2697.
- Bhakta D, Groh MR, Shen C, Pascuzzi RM, Groh WJ. Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1. *Am Heart J* 2010;160:1137-1141.
- Petri H, Ahtarovski KA, Vejstrup N, Vissing J, Witting N, Køber L, et al. Myocardial fibrosis in patients with myotonic dystrophy type 1: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:59.
- Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 2012;125:1043-1052.
- Stecker EC, Reinier K, Marijon E, Narayanan K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, et al. Public health burden of sudden cardiac death in the United States. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:212-217.
- Chen LY, Sotodehnia N, Bůžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med* 2013;173:29-35.
- Marijon E, Uy-Evanado A, Dumas F, Karam N, Reinier K, Teodorescu C, et al. Warning symptoms are associated with survival from sudden cardiac arrest. *Ann Intern Med* 2016;164:23-29.
- Glinge C, Jabbari R, Risgaard B, Lynge TH, Engstrøm T, Albert CM, et al. Symptoms before sudden arrhythmic death syndrome: a nationwide study among the young in Denmark. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:761-767.
- Ågesen FN, Lynge TH, Blanche P, Banner J, Prescott E, Jabbari R, et al. Temporal trends and sex differences in sudden cardiac death in the Copenhagen City Heart Study. *Heart* 2021;107:1303-1309.
- Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. *Eur Heart J* 2011;32:983-990.
- Pilmer CM, Kirsh JA, Hildebrandt D, Krahn AD, Gow RM. Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. *Heart Rhythm* 2014;11:239-245.
- Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Behr ER, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, et al. Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years: nationwide study in Denmark. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:205-211.
- Fishman GI, Chugh SS, Di Marco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention report from a national heart, lung, and blood institute and heart rhythm society workshop. *Circulation* 2010;122:2335-2348.
- Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart Lung Circ* 2019;28:6-14.
- Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, Jost D, Dumas F, Deye N, et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). *Intensive Care Med* 2014;40:846-854.
- Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation* 2012;125:620-637.
- Gerber Y, Jacobsen SJ, Frye RL, Weston SA, Killian JM, Roger VL. Secular trends in deaths from cardiovascular diseases: a 25-year community study. *Circulation* 2006;113:2285-2292.
- Krahn AD, Connolly SJ, Roberts RS, Gent M, ATMA Investigators. Diminishing proportional risk of sudden death with advancing age: implications for prevention of sudden death. *Am Heart J* 2004;147:837-840.
- Becker LB, Han BH, Meyer PM, Wright FA, Rhodes KV, Smith DW, et al. Racial differences in the incidence of cardiac arrest and subsequent survival. The CPR Chicago Project. *N Engl J Med* 1993;329:600-606.
- Zhao D, Post WS, Blasco-Colmenares E, Cheng A, Zhang Y, Deo R, et al. Racial differences in sudden cardiac death. *Circulation* 2019;139:1688-1697.
- de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouet WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-1505.
- Lynge TH, Risgaard B, Banner J, Nielsen JL, Jespersen T, Stampe NK, et al. Nationwide burden of sudden cardiac death: a study of 54,028 deaths in Denmark. *Heart Rhythm* 2021;18:1657-1665.
- Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75-80.
- Empana J-P, Blom MT, Böttiger BW, Dagnes N, Dekker JM, Gislason G, et al. Determinants of occurrence and survival after sudden cardiac arrest – a European perspective: The ESCAPE-NET project. *Resuscitation* 2018;124:7-13.

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

40. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:522-527.
41. Niemeijer MN, van den Berg ME, Leening MJG, Hofman A, Franco OH, Deckers JW, et al. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990-2010 in a general middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Heart Rhythm* 2015;12:123-129.
42. Lyngø TH, Nielsen JL, Blanche P, Gislason G, Torp-Pedersen C, Winkel BG, et al. Decline in incidence of sudden cardiac death in the young: a 10-year nationwide study of 8756 deaths in Denmark. *Europace* 2019;21:909-917.
43. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-2163.
44. Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). *Circulation* 2011;123:46-52.
45. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes: a decade in review. *Circulation* 2015;132:10-19.
46. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Glinge C, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, et al. Sports-related sudden cardiac death in a competitive and a non-competitive athlete population aged 12 to 49 years: data from an unselected nationwide study in Denmark. *Heart Rhythm* 2014;11:1673-1681.
47. Holst AG, Winkel BG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark – implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm* 2010;7:1365-1371.
48. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009;119:1085-1092.
49. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in athletes: what is the role of screening? *Curr Opin Cardiol* 2012;27:41-48.
50. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000;343:1355-1361.
51. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984;311:874-877.
52. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier M-C, Mustafic H, et al. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011;124:672-681.
53. Heidbuchel H, Willems R, Jordaens L, Olshansky B, Carre F, Lozano IF, et al. Intensive recreational athletes in the prospective multinational ICD sports safety registry: results from the European cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:764-775.
54. Marijon E, Bougouin W, Perier MC, Celermajer DS, Jouven X. Incidence of sports-related sudden death in France by specific sports and sex. *JAMA* 2013;310:642-643.
55. Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, Teodorescu C, Narayanan K, Jouven X, et al. Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age. *Circulation* 2015;131:1384-1391.
56. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med* 2016;374:2441-2452.
57. Wisten A, Forsberg H, Krantz P, Messner T. Sudden cardiac death in 15-35-year olds in Sweden during 1992-99. *J Intern Med* 2002;252:529-536.
58. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large US community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1268-1275.
59. Winkel BG, Risgaard B, Sadjadieh G, Bundgaard H, Haunsø S, Tfelt-Hansen J. Sudden cardiac death in children (1-18 years): symptoms and causes of death in a nationwide setting. *Eur Heart J* 2014;35:868-875.
60. Byrne R, Constant O, Smyth Y, Callagy G, Nash P, Daly K, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur Heart J* 2008;29:1418-1423.
61. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1254-1261.
62. Waldmann V, Karam N, Bougouin W, Sharifzadehgan A, Dumas F, Narayanan K, et al. Burden of coronary artery disease as a cause of sudden cardiac arrest in the young. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2118-2120.
63. Waldmann V, Karam N, Rischard J, Bougouin W, Sharifzadehgan A, Dumas F, et al. Low rates of immediate coronary angiography among young adults resuscitated from sudden cardiac arrest. *Resuscitation* 2020;147:34-42.
64. Lloyd-Jones DM, Wilson PWF, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;94:20-24.
65. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337.
66. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99:1978-1983.
67. Dekker LRC, Bezzina CR, Henriques JPS, Tanck MW, Koch KT, Alings MW, et al. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation* 2006;114:1140-1145.
68. Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Linna E, Huikuri HV. Family history and the risk of sudden cardiac death as a manifestation of an acute coronary event. *Circulation* 2006;114:1462-1467.
69. Jabbari R, Engstrøm T, Glinge C, Risgaard B, Jabbari J, Winkel BG, et al. Incidence and risk factors of ventricular fibrillation before primary angioplasty in patients with first ST-elevation myocardial infarction: a nationwide study in Denmark. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001399.
70. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998;97:155-160.
71. Deo R, Norby FL, Katz R, Sotoodehnia N, Adabag S, De Filippi CR, et al. Development and validation of a sudden cardiac death prediction model for the general population. *Circulation* 2016;134:806-816.
72. Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, Uy-Evanado A, Darouian N, Phan D, et al. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2017;38:3017-3025.
73. Waks JW, Sitlani CM, Soliman EZ, Kabir M, Ghafoori E, Biggs ML, et al. Global electric heterogeneity risk score for prediction of sudden cardiac death in the general population: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health (CHS) studies. *Circulation* 2016;133:2222-2234.
74. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, et al. Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged Q intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:932-938.
75. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, et al. Genetic characteristics of children and adolescents with long-QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:107-112.
76. Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glümer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014;348:g3617.
77. Boas R, Sappeler N, von Stülpnagel L, Klemm M, Dixen U, Thune JJ, et al. Periodic repolarization dynamics identifies ICD-responders in non-ischemic cardiomyopathy: a DANISH substudy. *Circulation* 2022;145:754-764.
78. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778-1785.
79. Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, Jons C, Shimizu W, et al. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: implications for mutation-specific response to β -blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation* 2012;125:1988-1996.
80. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjibakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019;140:293-302.
81. 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;40:1850-1858.
82. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-1874.
83. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan C-P, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2020;142:217-229.
84. Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivetto I, Limongelli G, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-kids). *JAMA Cardiol* 2019;4:918-927.
85. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010-2020.
86. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J* 2014;35:1925-1931.
87. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM, TRIPOD Group. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Circulation* 2015;131:211-219.
88. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature. *JAMA* 2017;318:1377-1384.
89. Yan S, Gan Y, Jiang N, Wang R, Chen Y, Luo Z, et al. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24:61.
90. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, Travers A, Christenson J, McBurnie MA, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351:637-646.
91. Nakashima T, Noguchi T, Tahara Y, Nishimura K, Yasuda S, Onozuka D, et al. Public-access defibrillation and neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest in Japan: a population-based cohort study. *Lancet* 2019;394:2255-2262.
92. Pollack RA, Brown SP, Rea T, Aufderheide T, Barbic D, Buick JE, et al. Impact of bystander automated external defibrillator use on survival and functional outcomes in shockable observed public cardiac arrests. *Circulation* 2018;137:2104-2113.
93. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, Hansen SM, Malta Hansen

- C, Thorsteinsson K, et al. Bystander efforts and 1-year outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2017;376:1737-1747.
94. Kitamura T, Kiyohara K, Sakai T, Matsuyama T, Hatakeyama T, Shimamoto T, et al. Public-access defibrillation and out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *N Engl J Med* 2016;375:1649-1659.
95. Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J, Rosenqvist M, Hollenberg J, Nordberg P, et al. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2015;372:2307-2315.
96. Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS, Perier M-C, Benamer N, Lamhaut L, et al. Major regional disparities in outcomes after sudden cardiac arrest during sports. *Eur Heart J* 2013;34:3632-3640.
97. Karam N, Narayanan K, Bougouin W, Benamer N, Beganton F, Jost D, et al. Major regional differences in Automated External Defibrillator placement and Basic Life Support training in France: further needs for coordinated implementation. *Resuscitation* 2017;118:49-54.
98. Mpotos N, De Wever B, Cleymans N, Raemaekers J, Loeys T, Herregods L, et al. Repetitive sessions of formative self-testing to refresh CPR skills: a randomised non-inferiority trial. *Resuscitation* 2014;85:1282-1286.
99. Gundry JW, Comess KA, DeRook FA, Jorgenson D, Bardy GH. Comparison of naive sixth-grade children with trained professionals in the use of an automated external defibrillator. *Circulation* 1999;100:1703-1707.
100. Blewer AL, Putt ME, Becker LB, Riegel BJ, Li J, Leary M, et al. Video-only cardiopulmonary resuscitation education for high-risk families before hospital discharge: a multicenter pragmatic trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:740-748.
101. Ringh M, Rosenqvist M, Hollenberg J, Jonsson M, Fredman D, Nordberg P, et al. Mobile-phone dispatch of laypersons for CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2015;372:2316-2325.
102. Stroop R, Kerner T, Strickmann B, Hensel M. Mobile phone-based alerting of CPR-trained volunteers simultaneously with the ambulance can reduce the resuscitation-free interval and improve outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a German, population-based cohort study. *Resuscitation* 2020;147:57-64.
103. Lee SY, Shin SD, Lee YJ, Song KJ, Hong KJ, Ro YS, et al. Text message alert system and resuscitation outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: a before-and-after population-based study. *Resuscitation* 2019;138:198-207.
104. Fordyce CB, Hansen CM, Kragholm K, Dupre ME, Jollis JG, Roettig ML, et al. Association of public health initiatives with outcomes for out-of-hospital cardiac arrest at home and in public locations. *JAMA Cardiol* 2017;2:1226-1235.
105. Andelius L, Malta Hansen C, Lippert FK, Karlsson L, Torp-Pedersen C, Kjær Ersbøll A, et al. Smartphone activation of citizen responders to facilitate defibrillation in out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:43-53.
106. Ranthe MF, Winkel BG, Andersen EW, Risgaard B, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims. *Eur Heart J* 2013;34:503-511.
107. Patton KK, Sotoodehnia N, DeFilippi C, Siscovick DS, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm* 2011;8:228-233.
108. Everett BM, Moorthy MV, Tikkanen JT, Cook NR, Albert CM. Markers of myocardial stress, myocardial injury, and subclinical inflammation and the risk of sudden death. *Circulation* 2020;142:1148-1158.
109. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-2397.
110. Scott PA, Barry J, Roberts PR, Morgan JM. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009;11:958-966.
111. Ahmad T, Fuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE, et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:260-268.
112. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2008;118:1497-1518.
113. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia MP, Heidbuchel H, Hu YF, Chen LY, et al. 2021ISHNE/HRS/EHRA/APHS expert collaborative statement on mHealth in arrhythmia management: digital medical tools for heart rhythm professionals: from the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia-Pacific Heart Rhythm Society. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;14:e009204.
114. Solbiati M, Casazza G, Dipaola F, Barbic F, Caldato M, Montano N, et al. The diagnostic yield of implantable loop recorders in unexplained syncope: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;231:170-176.
115. Gatzoulis KA, Arsenos P, Trachanas K, Dilaveris P, Antoniou C, Tsiachris D, et al. Signal-averaged electrocardiography: past, present, and future. *J Arrhythmia* 2018;34:222-229.
116. 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;31:806-814.
117. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Exercise testing oversights underlie missed and delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in young sudden cardiac arrest survivors. *Heart Rhythm* 2019;16:1232-1239.
118. Roston TM, Kallas D, Davies B, Franciosi S, De Souza AM, Laksman ZW, et al. Burst exercise testing can unmask arrhythmias in patients with incompletely penetrant catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:437-441.
119. Sy RW, van der Werf C, Chattha IS, Chockalingam P, Adler A, Healey JS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation* 2011;124:2187-2194.
120. Binder T. Transthoracic echocardiography and the standard examination of specific cardiac structures. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022. p425-431.
121. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy – an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:237-253.
122. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersboll M, Valeur N, Svendsen JH, et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:841-850.
123. Haugaa KH, Hasselberg NE, Edvardsen T. Mechanical dispersion by strain echocardiography: a predictor of ventricular arrhythmias in subjects with lamin A/C mutations. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:104-106.
124. Ersboll M, Valeur N, Andersen MJ, Mogensen UM, Vinther M, Svendsen JH, et al. Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:851-860.
125. Biering-Sørensen T, Knappe D, Pouleur A-C, Claggett B, Wang PJ, Moss AJ, et al. Regional longitudinal deformation improves prediction of ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a MADIT-CRT substudy (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005096.
126. Garg R, Friedrich MG. Cardiomyopathies. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022. p510-515.
127. Borgquist R, Haugaa KH, Gilljam T, Bundgaard H, Hansen J, Eschen O, et al. The diagnostic performance of imaging methods in ARVC using the 2010 task force criteria. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1219-1225.
128. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-2779.
129. Di Marco A, Anquerra I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017;5:28-38.
130. Deigaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, et al. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1600-1609.
131. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias, and sudden death. *Circulation* 2019;140:952-964.
132. Achenbach S. Technology of cardiac computed tomography. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022. p537-541.
133. Meijboom WB, van Mieghem CAG, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, et al. 64-Slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1469-1475.
134. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-1300.
135. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15:1389-1406.
136. Govindan M, Batchvarov VN, Raju H, Shanmugam N, Bizrah M, Bastiaenen R, et al. Utility of high and standard right precordial leads during ajmaline testing for the diagnosis of Brugada syndrome. *Heart* 2010;96:1904-1908.
137. Churet M, Luttoo K, Hocini M, Haïssaguerre M, Sacher F, Duchateau J. Diagnostic reproducibility of epinephrine drug challenge interpretation in suspected long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:896-901.
138. Rolf S. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur Heart J* 2003;24:1104-1112.
139. Tadors R, Nannenber EA, Lieve KV, Škorić-Milosavljević D, Lahrouchi N, LekanneDeprez RH, et al. Yield and pitfalls of ajmaline testing in the evaluation of unexplained cardiac arrest and sudden unexplained death: single-center experience with 48 families. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:1400-1408.
140. Merregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, Bezzina CR, Wilde AAM, Tan HL. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:857-864.
141. Krahn AD, Healey JS, Chauhan VS, Birnie DH, Champagne J, Sanatani S, et al. Epinephrine infusion in the evaluation of unexplained cardiac arrest and familial sudden death: from the Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:933-940.
142. Sueda S, Kohno H, Ochi T, Uraoka T. Overview of the acetylcholine spasm provocation test. *Clin Cardiol* 2015;38:430-438.
143. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, et al. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic

- complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34:258-267.
- 144.** Garratt CJ, Antoniou A, Griffith MJ, Ward DE, Camm AJ. Use of intravenous adenosine in sinus rhythm as a diagnostic test for latent preexcitation. *Am J Cardiol* 1990;65:868-873.
- 145.** Bourke JP, Richards DA, Ross DL, Wallace EM, McGuire MA, Uther JB. Routine programmed electrical stimulation in survivors of acute myocardial infarction for prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmias during follow-up: results, optimal stimulation protocol and cost-effective screening. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:780-788.
- 146.** Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Archontakis S, Dilaveris P, Vouliotis A, et al. Prognostic value of programmed ventricular stimulation for sudden death in selected high-risk patients with structural heart disease and preserved systolic function. *Int J Cardiol* 2014;176:1449-1451.
- 147.** Gatzoulis KA, Vouliotis A-I, Tsiachris D, Salourou M, Archontakis S, Dilaveris P, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in a nonischemic dilated cardiomyopathy population: reappraisal of the role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:504-512.
- 148.** Brilakis ES, Shen WK, Hammill SC, Hodge DO, Rea RF, Lexvold NY, et al. Role of programmed ventricular stimulation and implantable cardioverter defibrillators in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1623-1630.
- 149.** Brembilla-Perrot B, Suty-Selton C, Beurrier D, Houriez P, Nippert M, de la Chaise AT, et al. Differences in mechanisms and outcomes of syncope in patients with coronary disease or idiopathic left ventricular dysfunction as assessed by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:594-601.
- 150.** Schmitt C, Barthel P, Ndrepepa G, Schreieck J, Plewan A, Schömig A, et al. Value of programmed ventricular stimulation for prophylactic internal cardioverter defibrillator implantation in postinfarction patients preselected by noninvasive risk stratifiers. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1901-1907.
- 151.** Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou CK, Dilaveris P, Sideris S, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE E study. *Eur Heart J* 2019;40:2940-2949.
- 152.** Denis A, Sacher F, Derval N, Lim HS, Cochet H, Shah AJ, et al. Diagnostic value of isoproterenol testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:590-597.
- 153.** Merino JL, Carmona JR, Fernández-Lozano I, Peinado R, Basterra N, Sobrino JA. Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: implications for catheter ablation. *Circulation* 1998;98:541-546.
- 154.** Pezawas T, Stix G, Kastner J, Wolzt M, Mayer C, Moertl D, et al. Unexplained syncope in patients with structural heart disease and no documented ventricular arrhythmias: value of electrophysiologically guided implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace* 2003;5:305-312.
- 155.** Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation* 2016;133:622-630.
- 156.** Nayyar S, Downar E, Bhaskaran AP, Massé S, Nanthakuma K. Signature signal strategy: electrogram-based ventricular tachycardia mapping. *Heart Rhythm* 2020;17:2000-2009.
- 157.** Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1645-1652.
- 158.** Tandri H, Asimaki A, Abraham T, Dalal D, Tolls L, Jain R, et al. Prolonged RV endocardial activation duration: a novel marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2009;6:769-775.
- 159.** Gomes J, Finlay M, Ahmed AK, Ciaccio EJ, Asimaki A, Saffitz JE, et al. Electrophysiological abnormalities precede overt structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to mutations in desmoplakin-A combined murine and human study. *Eur Heart J* 2012;33:1942-1953.
- 160.** Orini M, Graham AJ, Srinivasan NT, Campos FO, Hanson BM, Chow A, et al. Evaluation of the reentry vulnerability index to predict ventricular tachycardia circuits using high-density contact mapping. *Heart Rhythm* 2020;17:576-583.
- 161.** Jackson N, Gizurarson S, Viswanathan K, King B, Massé S, Kusha M, et al. Decrement evoked potential mapping: basis of a mechanistic strategy for ventricular tachycardia ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1433-1442.
- 162.** Avella A, d'Amati G, Pappalardo A, Re F, Silenzi PF, Laurenzi F, et al. Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1127-1134.
- 163.** Wilde AAM, Behr ER. Genetic testing for inherited cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:571-583.
- 164.** Hosseini SM, Kim R, Udupa S, Costain G, Jobling R, Liston E, et al. Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: evidence-based evaluation of gene validity for Brugada syndrome. *Circulation* 2018;138:1195-1205.
- 165.** Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e002460.
- 166.** Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenberg EA, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation* 2020;141:418-428.
- 167.** Risgaard B, Jabbari R, Refsgaard L, Holst AG, Haunsø S, Sadjadieh A, et al. High prevalence of genetic variants previously associated with Brugada syndrome in new exome data. *Clin Genet* 2013;84:489-495.
- 168.** James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, Morales A, Judge DP, Syrris P, et al. An international evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) using the Clin Gen framework. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e003273.
- 169.** Lahrouchi N, Tadors R, Crotti L, Mizusawa Y, Postema PG, Beekman L, et al. Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. *Circulation* 2020;142:324-338.
- 170.** Wijeyeratne YD, Tanck MW, Mizusawa Y, Batchvarov V, Barc J, Crotti L, et al. SCN5A mutation type and a genetic risk score associate variably with Brugada syndrome phenotype in SCN5A families. *Circ Genom Precis Med* 2020;13:e002911.
- 171.** Harper AR, Goel A, Grace C, Thomson KL, Petersen SE, Xu X, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet* 2021;53:135-142.
- 172.** Tadors R, Francis C, Xu X, Vermeer AMC, Harper AR, Huurman R, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet* 2021;53:128-134.
- 173.** Tadors R, Tan HL, ESCAPE-NET Investigators, El Mathari S, Kors JA, Postema PG, et al. Predicting cardiac electrical response to sodium-channel blockade and Brugada syndrome using polygenic risk scores. *Eur Heart J* 2019;40:3097-3107.
- 174.** Ware JS, Roberts AM, Cook SA. Next generation sequencing for clinical diagnostics and personalised medicine: implications for the next generation cardiologist. *Heart* 2012;98:276-281.
- 175.** Ashar FN, Mitchell RN, Albert CM, Newton-Cheh C, Brody JA, Müller-Nurasyid M, et al. A comprehensive evaluation of the genetic architecture of sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* 2018;39:3961-3969.
- 176.** Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424.
- 177.** Ingles J, Lind JM, Phongsavan P, Semsarian C. Psychosocial impact of specialized cardiac genetic clinics for hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med* 2008;10:117-120.
- 178.** Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011;13:1077-1109.
- 179.** Conte G, Wilde A, Behr ER, Scherr D, Lenarczyk R, Gandjbachkh E, et al. Importance of dedicated units for the management of patients with inherited arrhythmia syndromes. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e003313.
- 180.** Minier M, Probst V, Berthome P, Tixier R, Briand J, Geoffroy O, et al. Age at diagnosis of Brugada syndrome: influence on clinical characteristics and risk of arrhythmia. *Heart Rhythm* 2020;17:743-749.
- 181.** Wong LCH, Roses-Noguer F, Till JA, Behr ER. Cardiac evaluation of pediatric relatives in sudden arrhythmic death syndrome: a 2-center experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:800-806.
- 182.** Mellor GJ, Blom LJ, Groeneveld SA, Winkel BG, Ensam B, Bargehr J, et al. Familial evaluation in idiopathic ventricular fibrillation: diagnostic yield and significance of J Wave Syndromes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;14:e009089.
- 183.** Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, Papatheodorou E, Ware JS, Papadakis M, et al. Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2134-2145.
- 184.** Faber TS, Gradinger R, Treusch S, Morkel C, Brachmann J, Bode C, et al. Incidence of ventricular tachyarrhythmias during permanent pacemaker therapy in low-risk patients results from the German multicentre EVENTS study. *Eur Heart J* 2007;28:2238-2242.
- 185.** Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:110-116.
- 186.** Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Aiba T, Satomi K, Suyama K, et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1288-1294.
- 187.** Belhassen B, Viskin S. Idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:356-368.
- 188.** Zareba W, Platonov P. ECG patterns related to arrhythmias and sudden death: channelopathies, early repolarization, and pre-excitation. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022, p382-389.
- 189.** Voigt J-U. Left ventricular function, heart failure, and resynchronization therapy. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022, p450-454.
- 190.** Edvardsen T. Cardiomyopathies, myocarditis, and the transplanted heart. *ES CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022, p456-460.
- 191.** Cygankiewicz I. Ambulatory ECG monitoring. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022, p393-400.
- 192.** Gray B, Kirby A, Kabunga P, Freedman SB, Yeates L, Kanthan A, et al. Twelve-lead ambulatory electrocardiographic monitoring in Brugada syndrome: potential diagnostic and prognostic implications. *Heart Rhythm* 2017;14:866-874.
- 193.** Karogiannis N, Senior R. Stress echocardiography. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022, p431-434.
- 194.** Nucifora G, Muser D, Masci PG, Barison A, Rebellato L, Piccoli G, et al. Prevalence and prognostic value of concealed structural abnormalities in patients with apparently idiopathic ventricular arrhythmias of left versus right ven-

- tricular origin: a magnetic resonance imaging study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:456-462.
- 195.** Muser D, Nucifora G, Muser D, Nucifora G, Pieroni M, Castro SA, et al. Prognostic value of non-ischemic ringlike left ventricular scar in patients with apparently idiopathic nonsustained ventricular arrhythmias. *Circulation* 2021;143:1359-1373.
- 196.** Josephson ME, Callans DJ. Using the twelve-lead electrocardiogram to localize the site of origin of ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2005;2:443-446.
- 197.** Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Bauce B, Frigo G, et al. Three-dimensional electro anatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2005;111:3042-3050.
- 198.** Casella M, Dello Russo A, Bergonti M, Catto V, Conte E, Sommariva E, et al. Diagnostic yield of electro anatomic voltage mapping in guiding endomyocardial biopsies. *Circulation* 2020;142:1249-1260.
- 199.** Haanschoten DM, Adiyaman A, 't Hart NA, Jager PL, Elvan A. Value of 3D mapping-guided endomyocardial biopsy in cardiac sarcoidosis: case series and narrative review on the value of electro-anatomic mapping-guided endomyocardial biopsies. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13497.
- 200.** Tung R, Bauer B, Schelbert H, Lynch JP, Auerbach M, Gupta P, et al. Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: the potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 2015;12:2488-2498.
- 201.** Palmisano A, Vignale D, Peretto G, Busnardo E, Calcagno C, Campochiaro C, et al. Hybrid FDG-PET/MR or FDG-PET/CT to detect disease activity in patients with persisting arrhythmias after myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:288-292.
- 202.** Venlet J, Piers SRD, Jongbloed JDH, Androulakis AFA, Naruse Y, den Uijl DW, et al. Isolated subepicardial right ventricular outflow tract scar in athletes with ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:497-507.
- 203.** Geri G, Dumas F, Bougouin W, Varenne O, Daviaud F, Pène F, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with improved short- and long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002303.
- 204.** Vyas A, Chan PS, Cram P, Nallamothu BK, McNally B, Girotra S. Early coronary angiography and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002321.
- 205.** Kalarus Z, Svendsen JH, Capodanno D, Dan G-A, De Maria E, Gorenek B, et al. Cardiac arrhythmias in the emergency settings of acute coronary syndrome and revascularization: an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). *Europace* 2019;21:1603-1604.
- 206.** Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31-37.
- 207.** Verma BR, Sharma V, Shekhar S, Kaur M, Khubber S, Bansal A, et al. Coronary angiography in patients with out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2193-2205.
- 208.** Barbarawi M, Zayed Y, Khairi B, Barbarawi O, Al-Abdoh A, Dhillon H, et al. Optimal timing of coronary intervention in patients resuscitated from cardiac arrest without ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI): a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2019;144:137-144.
- 209.** Meng-Chang Y, Meng-Jun W, Xiao-Yan X, Peng KL, Peng YG, RuRong W. Coronary angiography or not after cardiac arrest without ST segment elevation: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e22197.
- 210.** Khan MS, Shah SMM, Mubashir A, Khan AR, Fatima K, Schenone AL, et al. Early coronary angiography in patients resuscitated from out of hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2017;121:127-134.
- 211.** Welsford M, Bossard M, Shortt C, Pritchard J, Natarajan MK, Belley-Côté EP. Does early coronary angiography improve survival after out-of-hospital cardiac arrest? A systematic review with meta-analysis. *Can J Cardiol* 2018;34:180-194.
- 212.** Chelly J, Mongardon N, Dumas F, Varenne O, Spaulding C, Vignaux O, et al. Benefit of an early and systematic imaging procedure after cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Resuscitation* 2012;83:1444-1450.
- 213.** Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, et al. 2020APHRs/HRs expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2021;18:e1-e50.
- 214.** Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, Ursell PC, Kim AS, Sporer K, et al. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death: POST SCD study. *Circulation* 2018;137:2689-2700.
- 215.** Fellmann F, van El CG, Charron P, Michaud K, Howard HC, Boers SN, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1763-1773.
- 216.** Yamamoto T, Takayama M, Sato N, Yodogawa K, Iwasaki Y-K, Kato K, et al. Inappropriate analyses of automated external defibrillators used during in-hospital ventricular fibrillation. *Circ J* 2008;72:679-681.
- 217.** Sweeney MO, Ruetz LL, Belk P, Mullen TJ, Johnson JW, Sheldon T. Bradycardia pacing-induced short-long-short sequences at the onset of ventricular tachyarrhythmias: a possible mechanism of proarrhythmia? *J Am Coll Cardiol* 2007;50:614-622.
- 218.** Tseng ZH, Hayward RM, Clark NM, Mulvanny CG, Colburn BJ, Ursell PC, et al. Sudden death in patients with cardiac implantable electronic devices. *JAMA Intern Med* 2015;175:1342-1350.
- 219.** Lacour P, Buschmann C, Storm C, Nee J, Parwani AS, Huemer M, et al. Cardiac implantable electronic device interrogation at forensic autopsy: an underestimated resource? *Circulation* 2018;137:2730-2740.
- 220.** Curcio A, Mazzanti A, Bloise R, Monteforte N, Indolfi C, Priori SG, et al. Clinical presentation and outcome of Brugada syndrome diagnosed with the new 2013 criteria. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:937-943.
- 221.** Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, Shoda M, Kautzner J, Arentz T, et al. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet* 2002;359:677-678.
- 222.** Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, Birnie DH, Simpson CS, Champagne J, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry (CASPER). *Circulation* 2009;120:278-285.
- 223.** van der Werf C, Hofman N, Tan HL, van Dessel PF, Alders M, van der Wal AC, et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: the experience of a tertiary referral center in The Netherlands. *Heart Rhythm* 2010;7:1383-1389.
- 224.** Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, et al. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004;141:829-834.
- 225.** Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020;41:3504-3520.
- 226.** Rodrigues P, Joshi A, Williams H, Westwood M, Petersen SE, Zemrak F, et al. Diagnosis and prognosis in sudden cardiac arrest survivors without coronary artery disease: utility of a clinical approach using cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006709.
- 227.** White JA, Fine NM, Gula L, Yee R, Skanes A, Klein G, et al. Utility of cardiovascular magnetic resonance in identifying substrate for malignant ventricular arrhythmias. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:12-20.
- 228.** Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. Arrhythmic mitral valve prolapse and sudden cardiac death. *Circulation* 2015;132:556-566.
- 229.** Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, Leong-Sit P, Gula LJ, Yee R, et al. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:958-964.
- 230.** Cheung CC, Mellor G, Deyell MW, Ensam B, Batchvarov V, Papadakis M, et al. Comparison of ajmaline and procainamide provocation tests in the diagnosis of Brugada syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:504-512.
- 231.** Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggreffe M, Corrado D, Guo J, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace* 2017;19:665-694.
- 232.** Adler A, van der Werf C, Postema PG, Rosso R, Bhuiyan ZA, Kalman JM, et al. The phenomenon of 'QT stunning': the abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2012;9:901-908.
- 233.** Dionne A, Fournier A, Dahdah N, Abrams D, Khairy P, Abadir S. Dynamic QT interval changes from supine to standing in healthy children. *Can J Cardiol* 2018;34:66-72.
- 234.** Foo FS, Stiles MK, Heaven D. Unmasking latent preexcitation of a right-sided accessory pathway with intravenous adenosine after unexplained sudden cardiac arrest. *J Arrhythm* 2020;36:939-941.
- 235.** Marjamaa A, Hiippala A, Arrhenius B, Lahtinen AM, Kontula K, Toivonen L, et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:194-199.
- 236.** Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen W-K, Porter CJ. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc* 2002;77:413-421.
- 237.** Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, et al. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004;1:276-283.
- 238.** Magnano AR, Talathoti N, Hallur R, Bloomfield DM, Garan H. Sympathomimetic infusion and cardiac repolarization: the normative effects of epinephrine and isoproterenol in healthy subjects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:983-989.
- 239.** Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation* 2006;113:1385-1392.
- 240.** Waldmann V, Bougouin W, Karam N, Narayanan K, Sharifzadehgan A, Spaulding C, et al. Coronary vasospasm-related sudden cardiac arrest in the community. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:814-815.
- 241.** Etienne P, Huchet F, Gaborit N, Barc J, Thollet A, Kyndt F, et al. Mental

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

- stress test: a rapid, simple, and efficient test to unmask long QT syndrome. *Eurpace* 2018;20:2014-2020.
- 242.** Kop WJ, Krantz DS, Nearing BD, Gottdiener JS, Quigley JF, O'Callahan M, et al. Effects of acute mental stress and exercise on T-wave alternans in patients with implantable cardioverter defibrillators and controls. *Circulation* 2004;109:1864-1869.
- 243.** Schwartz PJ, Lia C. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 2011;124:2181-2184.
- 244.** Wang YS, Scheinman MM, Chien WW, Cohen TJ, Lesh MD, Griffin JC. Patients with supraventricular tachycardia presenting with aborted sudden death: incidence, mechanism and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1711-1719.
- 245.** Roberts JD, Gollob MH, Young C, Connors SP, Gray C, Wilton SB, et al. Bundle branch re-entrant ventricular tachycardia: novel genetic mechanisms in a life-threatening arrhythmia. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:276-288.
- 246.** Santangeli P, Hamilton-Craig C, Dello Russo A, Pieroni M, Casella M, Pelargonio G, et al. Imaging of scar in patients with ventricular arrhythmias of right ventricular origin: cardiac magnetic resonance versus electroanatomic mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1359-1366.
- 247.** Haissaguerre M, Duchateau J, Dubois R, Hocini M, Cheniti G, Sacher F, et al. Idiopathic ventricular fibrillation: role of Purkinje system and microstructural myocardial abnormalities. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:591-608.
- 248.** Haissaguerre M, Hocini M, Cheniti G, Duchateau J, Sacher F, Puyo S, et al. Localized structural alterations underlying a subset of unexplained sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006120.
- 249.** Mellor G, Laksman ZWM, Tadors R, Roberts JD, Gerull B, Simpson CS, et al. Genetic testing in the evaluation of unexplained cardiac arrest: from the CASPER (Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry). *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001686.
- 250.** Burns C, Bagnall RD, Lam L, Semsarian C, Ingles J. Multiple gene variants in hypertrophic cardiomyopathy in the era of next-generation sequencing. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001666.
- 251.** Karam N, Jabre P, Narayanan K, Sharifzadehgan A, Perier M-C, Tennenbaum J, et al. Psychological support and medical screening of first-degree relatives of sudden cardiac arrest victims. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:586-587.
- 252.** Behr E, Wood DA, Wright M, Syrris P, Sheppard MN, Casey A, et al. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet* 2003;362:1457-1459.
- 253.** Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AAM. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005;112:207-213.
- 254.** Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, et al. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2019;380:1397-1407.
- 255.** Kern KB, Radsel P, Jentzer JC, Seder DB, Lee KS, Lotun K, et al. Randomized pilot clinical trial of early coronary angiography versus no early coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation: the PEARL study. *Circulation* 2020;142:2002-2012.
- 256.** Desch S, Freund A, Akin I, Behnes M, Preusch MR, Zelniker TA, et al. Angiography after out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2021;385:2544-2553.
- 257.** Arnaout M, Mongardon N, Deye N, Legriel S, Dumas F, Sauneuf B, et al. Out-of-hospital cardiac arrest from brain cause: epidemiology, clinical features, and outcome in a multicenter cohort. *Crit Care Med* 2015;43:453-460.
- 258.** Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ. The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2011;8:1698-1704.
- 259.** Perrin MJ, Angaran P, Laksman Z, Zhang H, Porepa LF, Rutberg J, et al. Exercise testing in asymptomatic gene carriers exposes a latent electrical substrate of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1772-1779.
- 260.** Waldmann V, Bougouin W, Karam N, Dumas F, Sharifzadehgan A, Gandjbakhch E, et al. Characteristics and clinical assessment of unexplained sudden cardiac arrest in the real-world setting: focus on idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1981-1987.
- 261.** Nakao K, Ohgushi M, Yoshimura M, Morooka K, Okumura K, Ogawa H, et al. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1997;80:545-549.
- 262.** Behr ER, Casey A, Sheppard M, Wright M, Bowker TJ, Davies MJ, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart* 2007;93:601-605.
- 263.** Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017;471:691-705.
- 264.** de Noronha SV, Behr ER, Papadakis M, Ohta-Ogo K, Banya W, Wells J, et al. The importance of specialist cardiac histopathological examination in the investigation of young sudden cardiac deaths. *Eurpace* 2014;16:899-907.
- 265.** Gulino SP, Burns K, Gunther WM, MacLeod H. Improving forensic pathologic investigation of sudden death in the young. *Acad Forensic Pathol* 2018;8:347-391.
- 266.** Hansen BL, Jacobsen EM, Kjerrumgaard A, Tfelt-Hansen J, Winkel BG, Bundgaard H, et al. Diagnostic yield in victims of sudden cardiac death and their relatives. *Eurpace* 2020;22:964-971.
- 267.** Bjune T, Risgaard B, Kruckow L, Glinge C, Ingemann-Hansen O, Leth PM, et al. Post-mortem toxicology in young sudden cardiac death victims: a nationwide cohort study. *Eurpace* 2018;20:614-621.
- 268.** Allan KS, Morrison LJ, Pinter A, Tu JV, Dorian P, Rescu Epistry Investigators. 'Presumed cardiac' arrest in children and young adults: a misnomer? *Resuscitation* 2017;117:73-79.
- 269.** Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, Papatheodorou S, Miles C, Ware JS, et al. The yield of postmortem genetic testing in sudden death cases with structural findings at autopsy. *Eur J Hum Genet* 2020;28:17-22.
- 270.** Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc* 2012;87:524-539.
- 271.** Papadakis M, Raju H, Behr ER, De Noronha SV, Spath N, Kouloubinis A, et al. Sudden cardiac death with autopsy findings of uncertain significance: potential for erroneous interpretation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:588-596.
- 272.** Jacobsen EM, Hansen BL, Kjerrumgaard A, Tfelt-Hansen J, Hassager C, Kjærugaard J, et al. Diagnostic yield and long-term outcome of nonischemic sudden cardiac arrest survivors and their relatives: results from a tertiary referral center. *Heart Rhythm* 2020;17:1679-1686.
- 273.** Kjerrumgaard A, Jacobsen EM, Hansen BL, Tfelt-Hansen J, Winkel BG, Christensen AH, et al. Diagnostic findings and follow-up outcomes in relatives to young non-autopsied sudden death victims. *Int J Cardiol* 2020;318:61-66.
- 274.** Shanks GW, Tester DJ, Ackerman JP, Simpson MA, Behr ER, White SM, et al. Importance of variant interpretation in whole-exome molecular autopsy: population-based case series. *Circulation* 2018;137:2705-2715.
- 275.** Narula N, Tester DJ, Paulmichl A, Maleszewski JJ, Ackerman MJ. Post-mortem Whole exome sequencing with gene-specific analysis for autopsy-negative sudden unexplained death in the young: a case series. *Pediatr Cardiol* 2015;36:768-778.
- 276.** Miles CJ, Behr ER. The role of genetic testing in unexplained sudden death. *Transl Res* 2016;168:59-73.
- 277.** Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29:1670-1680.
- 278.** Kumar S, Peters S, Thompson T, Morgan N, Maccicoca I, Trainer A, et al. Familial cardiological and targeted genetic evaluation: low yield in sudden unexplained death and high yield in unexplained cardiac arrest syndromes. *Heart Rhythm* 2013;10:1653-1660.
- 279.** McGorrian C, Constant O, Harper N, O'Donnell C, Codd M, Keelan E, et al. Family-based cardiac screening in relatives of victims of sudden arrhythmic death syndrome. *Eurpace* 2013;15:1050-1058.
- 280.** Mellor G, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Sharma S, Behr ER, et al. Clinical characteristics and circumstances of death in the sudden arrhythmic death syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:1078-1083.
- 281.** Papadakis M, Papatheodorou E, Mellor G, Raju H, Bastiaenen R, Wijeyeratne Y, et al. The diagnostic yield of Brugada syndrome after sudden death with normal autopsy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1204-1214.
- 282.** Mellor G, Nelson CP, Robb C, Raju H, Wijeyeratne Y, Hengstenberg C, et al. The prevalence and significance of the early repolarization pattern in sudden arrhythmic death syndrome families. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003960.
- 283.** Nunn LM, Lopes LR, Syrris P, Murphy C, Plagnol V, Firman E, et al. Diagnostic yield of molecular autopsy in patients with sudden arrhythmic death syndrome using targeted exome sequencing. *Eurpace* 2016;18:888-896.
- 284.** van der Werf C, Stiekema L, Tan HL, Hofman N, Alders M, van der Wal AC, et al. Low rate of cardiac events in first-degree relatives of diagnosis-negative young sudden unexplained death syndrome victims during follow-up. *Heart Rhythm* 2014;11:1728-1732.
- 285.** Madhavan M, Friedman PA, Lennon RJ, Prasad A, White RD, Sriram CS, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with ventricular fibrillation out of hospital cardiac arrest secondary to acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001255.
- 286.** Wyse DG, Friedman PL, Brodsky MA, Beckman KJ, Carlson MD, Curtis AB, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias due to transient or correctable causes: high risk for death in follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1718-1724.
- 287.** Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkatchalam L, Jones PG, Van den Berghe G, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA* 2012;307:157-164.
- 288.** Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H, Schöttker B. Association of abnormal serum potassium levels with arrhythmias and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;32:197-212.
- 289.** Ravn Jacobsen M, Jabbari R, Glinge C, Kjær Stampe N, Butt JH, Blanche P, et al. Potassium disturbances and risk of ventricular fibrillation among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014160.
- 290.** Ahmed W, Flynn MA, Alpert MA. Cardiovascular complications of weight reduction diets. *Am J Med Sci* 2001;321:280-284.
- 291.** Stephenson V. In pharmacy nursing – a dynamic new field. *Nurs RSA* 1988;3:51-53.
- 292.** Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Pa-

- risian Region Out of hospital Cardiac Arrest registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200-207.
- 293.** Gibbs C, Thalamus J, Heldal K, Holla ØL, Haugaa KH, Hysing J. Predictors of mortality in high-risk patients with QT prolongation in a community hospital. *Europace* 2018;20:f99-f107.
- 294.** Simpson TF, Salazar JW, Vittinghoff E, Probert J, Iwashita A, Olgin JE, et al. Association of QT-prolonging medications with risk of autopsy-defined causes of sudden death. *JAMA Intern Med* 2020;180:698-706.
- 295.** Tzivoni D, Banai S, Schuger C, Benhorin J, Keren A, Gottlieb S, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988;77:392-397.
- 296.** Ladejobi A, Pasupula DK, Adhikari S, Javed A, Durrani AF, Patil S, et al. Implantable defibrillator therapy in cardiac arrest survivors with a reversible cause. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e005940.
- 297.** Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggreve M, Roden DM, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm* 2009;6:1335-1341.
- 298.** Schupp T, Behnes M, von Zorowsky M, Kim SH, Weidner K, Rusnak J, et al. Hypokalemia but not hyperkalemia is associated with recurrences of ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients. *Clin Lab* 2020;66.
- 299.** Gupta A, Pasupula DK, Bhonsale A, Kancharla K, Wang NC, Adelstein E, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in device recipients who survived a cardiac arrest associated with a reversible cause. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2018;29:1413-1417.
- 300.** Marill KA, Wolfram S, Desouza IS, Nishijima DK, Kay D, Setnik GS, et al. Adenosine for wide-complex tachycardia: efficacy and safety. *Crit Care Med* 2009;37:2512-2518.
- 301.** Lerman BB, Belardinelli L, West GA, Berne RM, DiMarco JP. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. *Circulation* 1986;74:270-280.
- 302.** Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia: The task force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:655-720.
- 303.** Ortiz M, Martín A, Arribas F, Coll-Vinent B, Del Arco C, Peinado R, et al. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J* 2017;38:1329-1335.
- 304.** Gill JS, Mehta D, Ward DE, Camm AJ. Efficacy of flecainide, sotalol, and verapamil in the treatment of right ventricular tachycardia in patients without overt cardiac abnormality. *Br Heart J* 1992;68:392-397.
- 305.** Manz M, Mletzko R, Jung W, Lüderitz B. Electrophysiological and haemodynamic effects of lidocaine and ajmaline in the management of sustained ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 1992;13:1123-1128.
- 306.** Buxton AE, Marchlinski FE, Doherty JU, Cassidy DM, Vassallo JA, Flores BT, et al. Repetitive, monomorphic ventricular tachycardia: clinical and electrophysiological characteristics in patients with and patients without organic heart disease. *Am J Cardiol* 1984;54:997-1002.
- 307.** Griffith MJ, Garratt CJ, Rowland E, Ward DE, Camm AJ. Effects of intravenous adenosine on verapamil-sensitive 'idiopathic' ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;73:759-764.
- 308.** Buxton AE, Marchlinski FE, Doherty JU, Flores B, Josephson ME. Hazards of intravenous verapamil for sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1987;59:1107-1110.
- 309.** Rankin AC, Rae AP, Cobbe SM. Misuse of intravenous verapamil in patients with ventricular tachycardia. *Lancet* 1987;2:472-474.
- 310.** Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggreve M, Della-Bella P, Dickfeld T, et al. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace* 2014;16:1257-1283.
- 311.** Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Nambodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace* 2019;21:1143-1144.
- 312.** Kowligi GN, Cha YM. Management of ventricular electrical storm: a contemporary appraisal. *Europace* 2020;22:1768-1780.
- 313.** Guerra F, Shkzoza M, Scappini L, Flori M, Capucci A. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. *Europace* 2014;16:347-353.
- 314.** Noda T, Kurita T, Nitta T, Chiba Y, Furushima H, Matsumoto N, et al. Significant impact of electrical storm on mortality in patients with structural heart disease and an implantable cardiac defibrillator. *Int J Cardiol* 2018;255:85-91.
- 315.** Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH, Olasveengen TM, Singletary EM, Greif R, et al. 2019 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations: summary from the basic life support; advanced life support; pediatric life support; neonatal life support; education, implementation, and teams; and first aid task forces. *Circulation* 2019;140:e826-e880.
- 316.** Eifling M, Razavi M, Massumi A. The evaluation and management of electrical storm. *Tex Heart Inst J* 2011;38:111-121.
- 317.** Chatzidou S, Kontogiannis C, Tsilimigras DI, Georgiopoulos G, Kosmopoulos M, Papadopoulou E, et al. Propranolol versus metoprolol for treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1897-1906.
- 318.** Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006;295:165-171.
- 319.** Shiga T, Ikeda T, Shimizu W, Kinugawa K, Sakamoto A, Nagai R, et al. Efficacy and safety of landiolol in patients with ventricular tachyarrhythmias with or without renal impairment – subanalysis of the J-Land II study. *Circ Res* 2020;2:440-445.
- 320.** Kanamori K, Aoyagi T, Mikamo T, Tsutsui K, Kunishima T, Inaba H, et al. Successful treatment of refractory electrical storm with landiolol after more than 100 electrical defibrillations. *Int Heart J* 2015;56:555-557.
- 321.** Gorgels AP, van den Dool A, Hofs A, Mulleneers R, Smeets JL, Vos MA, et al. Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996;78:43-46.
- 322.** Martí-Carvajal AJ, Simancas-Racines D, Anand V, Bangdiwala S. Prophylactic lidocaine for myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD008553.
- 323.** Viskin S, Chorin E, Viskin D, Hochstadt A, Halkin A, Tovia-Brodie O, et al. Quinidine-responsive polymorphic ventricular tachycardia in patients with coronary heart disease. *Circulation* 2019;139:2304-2314.
- 324.** Viskin S, Hochstadt A, Chorin E, Viskin D, Havakuk O, Khoury S, et al. Quinidine-responsive out-of-hospital polymorphic ventricular tachycardia in patients with coronary heart disease. *Europace* 2020;22:265-273.
- 325.** Martins RP, Urien JM, Barbarot N, Rieul G, Sellal JM, Borella L, et al. Effectiveness of deep sedation for patients with intractable electrical storm refractory to antiarrhythmic drugs. *Circulation* 2020;142:1599-1601.
- 326.** Fudim M, Boortz-Marx R, Ganesh A, Waldron NH, Qadri YJ, Patel CB, et al. Stellate ganglion blockade for the treatment of refractory ventricular arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2017;28:1460-1467.
- 327.** Do DH, Bradfield J, Ajjola OA, Vaseghi M, Le J, Rahman S, et al. Thoracic epidural anesthesia can be effective for the short-term management of ventricular tachycardia storm. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007080.
- 328.** Vaseghi M, Barwad P, Malavassi Corrales FJ, Tandri H, Mathuria N, Shah R, et al. Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3070-3080.
- 329.** Gatzoulis KA, Andrikopoulos GK, Apostolopoulos T, Sotiropoulos E, Zervopoulos G, Antoniou J, et al. Electrical storm is an independent predictor of adverse long-term outcome in the era of implantable defibrillator therapy. *Europace* 2005;7:184-192.
- 330.** Carbuicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldo F, Fassini G, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008;117:462-469.
- 331.** Vergara P, Tung R, Vaseghi M, Brombin C, Frankel DS, Di Biase L, et al. Successful ventricular tachycardia ablation in patients with electrical storm reduces recurrences and improves survival. *Heart Rhythm* 2018;15:48-55.
- 332.** Komatsu Y, Hocini M, Nogami A, Maury P, Peichl P, Iwasaki Y, et al. Catheter ablation of refractory ventricular fibrillation storm after myocardial infarction: a multicenter study. *Circulation* 2019;139:2315-2325.
- 333.** Knecht S, Sacher F, Wright M, Hocini M, Nogami A, Arentz T, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:522-528.
- 334.** Peichl P, Cihák R, Kozeluhová M, Wichterle D, Vancura V, Kautzner J. Catheter ablation of arrhythmic storm triggered by monomorphic ectopic beats in patients with coronary artery disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;27:51-59.
- 335.** Le Penneç-Prigent S, Flecher E, Auffret V, Leurent G, Daubert JC, Leclercq C, et al. Effectiveness of extracorporeal life support for patients with cardiogenic shock due to intractable arrhythmic storm. *Crit Care Med* 2017;45:e281-e289.
- 336.** Mariani S, Napp LC, Lo Coco V, Delnoij TSR, Luermans JGLM, Ter Bekke RMA, et al. Mechanical circulatory support for life-threatening arrhythmia: a systematic review. *Int J Cardiol* 2020;308:42-49.
- 337.** Muser D, Liang JJ, Castro SA, Hayashi T, Enriquez A, Troutman GS, et al. Outcomes with prophylactic use of percutaneous left ventricular assist devices in high-risk patients undergoing catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia: a propensity-score matched analysis. *Heart Rhythm* 2018;15:1500-1506.
- 338.** Mathuria N, Wu G, Rojas-Delgado F, Shurrah M, Razavi M, Civitello A, et al. Outcomes of pre-emptive and rescue use of percutaneous left ventricular assist device in patients with structural heart disease undergoing catheter ablation of ventricular tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol* 2017;48:27-34.
- 339.** Patel KK, Spertus JA, Khariton Y, Tang Y, Curtis LH, Chan PS, et al. Association between prompt defibrillation and epinephrine treatment with long-term survival after in-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2018;137:2041-2051.
- 340.** Vaseghi M, Gima J, Kanaan C, Ajjola OA, Marmureanu A, Mahajan A, et al. Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: Intermediate and long-term follow-up. *Heart Rhythm* 2014;11:360-366.
- 341.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
- 342.** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M,

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

- et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
- 343.** AlJaroudi WA, Refaat MM, Habib RH, Al-Shaar L, Singh M, Gutmann R, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers on appropriate implantable cardiac defibrillator shock in patients with severe systolic heart failure (from the GRADE Multicenter Study). *Am J Cardiol* 2015;115:924-931.
- 344.** Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
- 345.** McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- 346.** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
- 347.** Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990-1997.
- 348.** Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
- 349.** Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
- 350.** Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
- 351.** Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-754.
- 352.** 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 Stud Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J* 2000;21:2071-2078.
- 353.** Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
- 354.** Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
- 355.** Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
- 356.** Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
- 357.** Zabel M, Willems R, Lubinski A, Bauer A, Brugada J, Conen D, et al. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020;41:3437-3447.
- 358.** Schrage B, Uijl A, Benson L, Westermann D, Ståhlberg M, Stolfo D, et al. Association between use of primary-prevention implantable cardioverter defibrillators and mortality in patients with heart failure: a prospective propensity score-matched analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation* 2019;140:1530-1539.
- 359.** Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-1230.
- 360.** Jukema JW, Timal RJ, Rotmans JI, Hensen LCR, Buiten MS, de Bie MK, et al. Prophylactic use of implantable cardioverter defibrillators in the prevention of sudden cardiac death in dialysis patients. *Circulation* 2019;139:2628-2638.
- 361.** Sticherling C, Arendacka B, Svendsen JH, Wijers S, Friede T, Stockinger J, et al. Sex differences in outcomes of primary prevention implantable cardioverter defibrillator therapy: combined registry data from eleven European countries. *Europace* 2018;20:963-970.
- 362.** Juntila MJ, Pelli A, Kenttä TV, Friede T, Willems R, Bergau L, et al. Appropriate shocks and mortality in patients with versus without diabetes with prophylactic implantable cardioverter defibrillators. *Diabetes Care* 2020;43:196-200.
- 363.** Koller MT, Schaefer B, Wolbers M, Sticherling C, Bucher HC, Osswald S. Death without prior appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy: a competing risk study. *Circulation* 2008;117:1918-1926.
- 364.** Cleland JGF, Halliday BP, Prasad SK. Selecting patients with nonischemic dilated cardiomyopathy for ICDs: myocardial function, fibrosis, and what's attached? *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1228-1231.
- 365.** Younis A, Goldberger JJ, Kutyla V, Zareba W, Polonsky B, Klein H, et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. *Eur Heart J* 2021;42:1676-1684.
- 366.** Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PPHM, Boersma LVA, Kuschik J, El-Chami MF, et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;383:526-536.
- 367.** Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
- 368.** Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
- 369.** Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338.
- 370.** Masri A, Altibi AM, Erqou S, Zmaili MA, Saleh A, Al-Adham R, et al. Wearable cardioverter defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:152-161.
- 371.** Garcia R, Combes N, Defaye P, Narayanan K, Guedon-Moreau L, Boveda S, et al. Wearable cardioverter defibrillator in patients with a transient risk of sudden cardiac death: the WEARIT-France cohort study. *Europace* 2021;23:73-81.
- 372.** Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Wranicz J, Malik R, Morin DP, et al. Wearable cardioverter defibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:1205-1215.
- 373.** Scott PA, Silberbauer J, McDonagh TA, Murgatroyd FD. Impact of prolonged implantable cardioverter defibrillator arrhythmia detection times on outcomes: a meta-analysis. *Heart Rhythm* 2014;11:828-835.
- 374.** Tan VH, Wilton SB, Kuriachan V, Sumner GL, Exner DV. Impact of programming strategies aimed at reducing nonessential implantable cardioverter defibrillator therapies on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:164-170.
- 375.** Saeed M, Hanna I, Robotis D, Styperek R, Polosajian L, Khan A, et al. Programming implantable cardioverter defibrillators in patients with primary prevention indication to prolong time to first shock: results from the PROVIDE study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:52-59.
- 376.** Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, Morillo CA, Al-Khatib SM, Almendral J, et al. 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter defibrillator programming and testing. *Europace* 2016;18:159-183.
- 377.** Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, Wilkoff BL, ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter defibrillator programming and testing. *Europace* 2019;21:1442-1443.
- 378.** Barsheshet A, Moss AJ, McNitt S, Jons C, Glikson M, Klein HU, et al. Long-term implications of cumulative right ventricular pacing among patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Heart Rhythm* 2011;8:212-218.
- 379.** Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-3123.
- 380.** Olshansky B, Day JD, Moore S, Gering L, Rosenbaum M, McGuire M, et al. Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter defibrillator? Results of the INTRINSIC RV (Inhibition of Unnecessary RV Pacing With AVSH in ICDs) study. *Circulation* 2007;115:9-16.
- 381.** Hindricks G, Kühl M, Dagres N. The implantable cardioverter defibrillator, conclusions on sudden cardiac death, and future perspective. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022, p2370-2376.
- 382.** Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Ferrer JBM, Hersi A, et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1903-1911.
- 383.** Moss AJ, Schugar C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275-2283.
- 384.** Wilkoff BL, Ousdigian KT, Sterns LD, Wang ZI, Wilson RD, Morgan JM, et al. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter defibrillators: results from the prospective randomized multicenter EMPIRIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:330-339.
- 385.** Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, Moore SL, Lu F, Lee SW, et al. Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter defibrillators reduces shocks in primary prevention patients: results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:541-550.
- 386.** Gilliam FR, Hayes DL, Boehmer JP, Day J, Heidenreich PA, Seth M, et al. Real world evaluation of dual-zone ICD and CRT-D programming compared to single-zone programming: the ALTITUDE REDUCES study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1023-1029.
- 387.** Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borrás R, Berne P, Tolosana JM, Gomez-Juanatey A, et al. Patients with Brugada syndrome and implanted cardioverter defibrillators: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1991-2002.
- 388.** Gold MR, Weiss R, Theuns DAMJ, Smith W, Leon A, Knight BP, et al. Use of a dis-crimination algorithm to reduce inappropriate shocks with a subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *Heart Rhythm* 2014;11:1352-1358.

- 389.** Mesquita J, Cavaco D, Ferreira A, Lopes N, Santos PG, Carvalho MS, et al. Effectiveness of subcutaneous implantable cardioverter defibrillators and determinants of inappropriate shock delivery. *Int J Cardiol* 2017;232:176-180.
- 390.** Gold MR, Lambiasi PD, El-Chami MF, Knops RE, Aasbo JD, Bongiorno 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;143:7-17.
- 391.** Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004;110:2591-2596.
- 392.** Gulizia MM, Piraino L, Scherillo M, Puntrello C, Vasco C, Scianaro MC, et al. A randomized study to compare ramp versus burst antitachycardia pacing therapies to treat fast ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter defibrillators: the PITAGORA ICD trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:146-153.
- 393.** Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation* 2010;122:2359-2367.
- 394.** Varma N, Piccini JP, Snell J, Fischer A, Dalal N, Mittal S. The relationship between level of adherence to automatic wireless remote monitoring and survival in pacemaker and defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2601-2610.
- 395.** Guédon-Moreau L, Kouakam C, Klug D, Marquié C, Brigadeau F, Boulé S, et al. Decreased delivery of inappropriate shocks achieved by remote monitoring of ICD: a substudy of the ECOST trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:763-770.
- 396.** Varma N, Michalski J, Epstein AE, Schweikert R. Automatic remote monitoring of implantable cardioverter defibrillator lead and generator performance: the Lumos-T Safely RedUceS RouTine Office Device Follow-Up (TRUST) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:428-436.
- 397.** Ploux S, Swerdlow CD, Strik M, Welte N, Klotz N, Ritter P, et al. Towards eradication of inappropriate therapies for ICD lead failure by combining comprehensive remote monitoring and lead noise alerts. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:1125-1134.
- 398.** Ellenbogen KA, Gunderson BD, Stromberg KD, Swerdlow CD. Performance of Lead Integrity Alert to assist in the clinical diagnosis of implantable cardioverter defibrillator lead failures: analysis of different implantable cardioverter defibrillator leads. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1169-1177.
- 399.** Swerdlow CD, Gunderson BD, Ousdigian KT, Abeyratne A, Sachanandani H, Ellenbogen KA. Downloadable software algorithm reduces inappropriate shocks caused by implantable cardioverter defibrillator lead fractures: a prospective study. *Circulation* 2010;122:1449-1455.
- 400.** Ruwald MH, Abu-Zeitone A, Jons C, Ruwald AC, McNitt S, Kutiyafa V, et al. Impact of carvedilol and metoprolol on inappropriate implantable cardioverter defibrillator therapy: the MADIT-CRT trial (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation With Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1343-1350.
- 401.** Miyazaki S, Taniguchi H, Kusa S, Komatsu Y, Ichihara N, Takagi T, et al. Catheter ablation of atrial tachyarrhythmias causing inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks. *Europace* 2015;17:289-294.
- 402.** Mainigi SK, Almuti K, Figueredo VM, Guttenplan NA, Aouthmany A, Smukler J, et al. Usefulness of radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia to decrease inappropriate shocks from implantable cardioverter defibrillators. *Am J Cardiol* 2012;109:231-237.
- 403.** Kosiuk J, Nedios S, Dharma A, Rolf S, Richter S, Arya A, et al. Impact of single atrial fibrillation catheter ablation on implantable cardioverter defibrillator therapies in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathies. *Europace* 2014;16:1322-1326.
- 404.** Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305-1316.
- 405.** Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, Anselme F, Landolina M, Martínez-Ferrer JB, et al. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter defibrillator therapies and hospitalizations: atrioventricular junction ablation in CRT patients with AF. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1472-1481.
- 406.** Gasparini M, Galimberti P. Rate control: ablation and device therapy (ablate and pace). *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022, p2159-2162.
- 407.** Kitamura T, Fukamizu S, Kawamura I, Hojo R, Aoyama Y, Komiyama K, et al. Long-term efficacy of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome and an implantable cardioverter defibrillator to prevent inappropriate shock therapy. *Heart Rhythm* 2016;13:1455-1459.
- 408.** Magyar-Russell G, Thombs BD, Cai JX, Baveja T, Kuhl EA, Singh PP, et al. The prevalence of anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *J Psychosom Res* 2011;71:223-231.
- 409.** Tzeis S, Kolb C, Baumert J, Reents T, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Effect of depression on mortality in implantable cardioverter defibrillator recipients – findings from the prospective LICAD study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:991-997.
- 410.** Andersen CM, Theuns DAMJ, Johansen JB, Pedersen SS. Anxiety, depression, ventricular arrhythmias and mortality in patients with an implantable cardioverter defibrillator: 7 years' follow-up of the MIDAS cohort. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;66:154-160.
- 411.** Berg SK, Thygesen LC, Svendsen JH, Christensen AV, Zwisler AD. Anxiety predicts mortality in ICD patients: results from the cross-sectional national CopenHeartICD survey with register follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:1641-1650.
- 412.** Thylén I, Moser DK, Strömberg A, Dekker RA, Chung ML. Concerns about implantable cardioverter defibrillator shocks mediate the relationship between actual shocks and psychological distress. *Europace* 2016;18:828-835.
- 413.** Pedersen SS, van Domburg RT, Theuns DAMJ, Jordaens L, Imrvan RAM. Concerns about the implantable cardioverter defibrillator: a determinant of anxiety and depressive symptoms independent of experienced shocks. *Am Heart J* 2005;149:664-669.
- 414.** Frizelle DJ, Lewin B, Kaye G, Moniz-Cook ED. Development of a measure of the concerns held by people with implanted cardioverter defibrillators: the ICDC. *Br J Health Psychol* 2006;11:293-301.
- 415.** Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370.
- 416.** Frydensberg VS, Johansen JB, Möller S, Riahi S, Wehberg S, Haarbo J, et al. Anxiety and depression symptoms in Danish patients with an implantable cardioverter defibrillator: prevalence and association with indication and sex up to 2 years of follow-up (data from the national DEFIB-WOMEN study). *Europace* 2020;22:1830-1840.
- 417.** Hoogwegt MT, Kupper N, Theuns DAMJ, Zijlstra WP, Jordaens L, Pedersen SS. Undertreatment of anxiety and depression in patients with an implantable cardioverter defibrillator: impact on health status. *Health Psychol* 2012;31:745-753.
- 418.** Lane DA, Aguinaga L, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Dan G-A, Hills MT, et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2015;17:1747-1769.
- 419.** Dunbar SB, Dougherty CM, Sears SF, Carroll DL, Goldstein NE, Mark DB, et al. Educational and psychological interventions to improve outcomes for recipients of implantable cardioverter defibrillators and their families: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2146-2172.
- 420.** Sears SF, Sowell LDV, Kuhl EA, Kovacs AH, Serber ER, Handberg E, et al. The ICD shock and stress management program: a randomized trial of psychosocial treatment to optimize quality of life in ICD patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:858-864.
- 421.** Berg SK, Rasmussen TB, Herning M, Svendsen JH, Christensen AV, Thygesen LC. Cognitive behavioural therapy significantly reduces anxiety in patients with implanted cardioverter defibrillator compared with usual care: findings from the Screen-ICD randomised controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:258-268.
- 422.** Schulz SM, Ritter O, Zniva R, Nordbeck P, Wacker C, Jack M, et al. Efficacy of a web-based intervention for improving psychosocial well-being in patients with implantable cardioverter defibrillators: the randomized controlled ICD-FORUM trial. *Eur Heart J* 2020;41:1203-1211.
- 423.** van den Broek KC, Tekle FB, Habibović M, Alings M, van der Voort PH, Denollet J. Emotional distress, positive affect, and mortality in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Int J Cardiol* 2013;165:327-332.
- 424.** Hauptman PJ, Chibnall JT, Guild C, Armbrecht ES. Patient perceptions, physician communication, and the implantable cardioverter defibrillator. *JAMA Intern Med* 2013;173:571-577.
- 425.** Cikes M, Jakus N, Claggett B, Brugs JJ, Timmermans P, Pouleur AC, et al. Cardiac implantable electronic devices with a defibrillator component and all-cause mortality in left ventricular assist device carriers: results from the PCHF-VAD registry. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1129-1141.
- 426.** Galand V, Flécher E, Auffret V, Boulé S, Vincentelli A, Dambrin C, et al. Predictors and clinical impact of late ventricular arrhythmias in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1166-1175.
- 427.** Nakahara S, Chien C, Gelow J, Dalouk K, Henrikson CA, Mudd J, et al. Ventricular arrhythmias after left ventricular assist device. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:648-654.
- 428.** Clerkin KJ, Topkara VK, Demmer RT, Dizon JM, Yuzefpolskaya M, Fried JA, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with a continuous-flow left ventricular assist device: an analysis of the INTERMACS registry. *JACC Heart Fail* 2017;5:916-926.
- 429.** Oz MC, Rose EA, Slater J, Kuiper JJ, Catanese KA, Levin HR. Malignant ventricular arrhythmias are well tolerated in patients receiving long-term left ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1688-1691.
- 430.** Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* 56:230-270.
- 431.** Makki N, Mesubi O, Steyers C, Olshansky B, Abraham WT. Meta-analysis of the relation of ventricular arrhythmias to all-cause mortality after implantation of a left ventricular assist device. *Am J Cardiol* 2015;116:1385-1390.
- 432.** Yoruk A, Sherazi S, Massey HT, Kutiyafa V, McNitt S, Hallinan W, et al. Predictors and clinical relevance of ventricular tachyarrhythmias in ambulatory patients with a continuous flow left ventricular assist device. *Heart Rhythm* 2016;13:1052-1056.

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

- 433.** Bedi M, Kormos R, Winowich S, McNamara DM, Mathier MA, Murali S. Ventricular arrhythmias during left ventricular assist device support. *Am J Cardiol* 2007;99:1151-1153.
- 434.** Brenyo A, Rao M, Koneru S, Hallinan W, Shah S, Massey HT, et al. Risk of mortality for ventricular arrhythmia in ambulatory LVAD patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:515-520.
- 435.** Vakil K, Kazmirczak F, Sathnur N, Adabag S, Cantillon DJ, Kiehl EL, et al. Implantable cardioverter defibrillator use in patients with left ventricular assist devices: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2016;4:772-779.
- 436.** Refaat MM, Tanaka T, Kormos RL, McNamara D, Teuteberg J, Winowich S, et al. Survival benefit of implantable cardioverter defibrillators in left ventricular assist device-supported heart failure patients. *J Card Fail* 2012;18:140-145.
- 437.** Cantillon DJ, Tarakji KG, Kumbhani DJ, Smedira NG, Starling RC, Wilkoff BL. Improved survival among ventricular assist device recipients with a concomitant implantable cardioverter defibrillator. *Heart Rhythm* 2010;7:466-471.
- 438.** Joyce E, Starling RC. HFREF other treatment: ventricular assist devices. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022, p1884-1889.
- 439.** Younes A, Al-Kindi SG, Alajaji W, Mackall JA, Oliveira GH. Presence of implantable cardioverter defibrillators and wait-list mortality of patients supported with left ventricular assist devices as bridge to heart transplantation. *Int J Cardiol* 2017;231:211-215.
- 440.** Agrawal S, Garg L, Nanda S, Sharma A, Bhatia N, Manda Y, et al. The role of implantable cardioverter defibrillators in patients with continuous flow left ventricular assist devices – a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;222:379-384.
- 441.** Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorno MG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace* 2020;22:515-549.
- 442.** Burri H, Starck C, Auricchio A, Biffi M, Burri M, D'Avila A, et al. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2021;23:983-1008.
- 443.** Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, Corey R, Poole JE, Schloss E, et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N Engl J Med* 2019;380:1895-1905.
- 444.** Atti V, Turagam MK, Garg J, Koerber S, Angirekula A, Gopinathannair R, et al. Subclavian and axillary vein access versus cephalic vein cutdown for cardiac implantable electronic device implantation: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:661-671.
- 445.** Benz AP, Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Cephalic vs. subclavian lead implantation in cardiac implantable electronic devices: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019;21:121-129.
- 446.** Chan N-Y, Kwong N-P, Cheong A-P. Venous access and long-term pacemaker lead failure: comparing contrast-guided axillary vein puncture with subclavian puncture and cephalic cutdown. *Europace* 2017;19:1193-1197.
- 447.** Defaye P, Boveda S, Klug D, Beganton F, Piot O, Narayanan K, et al. Dual vs. single-chamber defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: long-term follow-up of the Défibrillateur Automatique Implantable-Prévention Primaire registry. *Europace* 2017;19:1478-1484.
- 448.** Dewland TA, Pellegrini CN, Wang Y, Marcus GM, Keung E, Varosy PD. Dual-chamber implantable cardioverter defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR implantable cardioverter defibrillator registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1007-1013.
- 449.** Friedman PA, Bradley D, Koestler C, Slusser J, Hodge D, Bailey K, et al. A prospective randomized trial of single or dual-chamber implantable cardioverter defibrillators to minimize inappropriate shock risk in primary sudden cardiac death prevention. *Europace* 2014;16:1460-1468.
- 450.** Chen B-W, Liu Q, Wang X, Dang A-M. Are dual-chamber implantable-cardioverter defibrillators really better than single-chamber ones? A systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;39:273-280.
- 451.** Epstein LM, Love CJ, Wilkoff BL, Chung MK, Hackler JW, Bongiorno MG, et al. Superior vena cava defibrillator coils make transvenous lead extraction more challenging and riskier. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:987-989.
- 452.** Larsen JM, Hjortshøj SP, Nielsen JC, Johansen JB, Petersen HH, Haarbo J, et al. Single-coil and dual-coil defibrillator leads and association with clinical outcomes in a complete Danish nationwide ICD cohort. *Heart Rhythm* 2016;13:706-712.
- 453.** Kumar KR, Mandleywala SN, Madias C, Weinstock J, Rowin EJ, Maron BJ, et al. Single coil implantable cardioverter defibrillator leads in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;125:1896-1900.
- 454.** Friedman PA, Rasmussen MJ, Grice S, Trusty J, Glikson M, Stanton MS. Defibrillation thresholds are increased by right-sided implantation of totally transvenous implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1186-1192.
- 455.** Stoevelaar R, Brinkman-Stoppelenburg A, Bhagwandien RE, van Bruchem-Visser RL, Theuns DA, van der Heide A, et al. The incidence and impact of implantable cardioverter defibrillator shocks in the last phase of life: an integrated review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018;17:477-485.
- 456.** Kapa S, Mueller PS, Hayes DL, Asirvatham SJ. Perspectives on withdrawing pacemaker and implantable cardioverter defibrillator therapies at end of life: results of a survey of medical and legal professionals and patients. *Mayo Clin Proc* 2010;85:981-990.
- 457.** Padeletti L, Arnar DO, Boncinelli L, Brachman J, Camm JA, Daubert JC, et al. EHRA Expert Consensus Statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Europace* 2010;12:1480-1489.
- 458.** Stoevelaar R, Brinkman-Stoppelenburg A, van Driel AG, Theuns DA, Bhagwandien RE, van Bruchem-Visser RL, et al. Trends in time in the management of the implantable cardioverter defibrillator in the last phase of life: a retrospective study of medical records. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:449-457.
- 459.** Kirkpatrick JN, Gottlieb M, Sehgal P, Patel R, Verdino RJ. Deactivation of implantable cardioverter defibrillators in terminal illness and end of life care. *Am J Cardiol* 2012;109:91-94.
- 460.** Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:1647-1670.
- 461.** de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. "Zigzag" course of activation. *Circulation* 1993;88:915-926.
- 462.** de Chillou C, Lacroix D, Klug D, Magnin-Poull I, Marquié C, Messier M, et al. Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:726-731.
- 463.** Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2003;108:704-710.
- 464.** Soejima K, Stevenson WG, Sapp JL, Selwyn AP, Couper G, Epstein LM. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1834-1842.
- 465.** Miljoen H, State S, Dechillou C, Magnin-Poull I, Dotto P, Andronache M, et al. Electroanatomic mapping characteristics of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Europace* 2005;7:516-524.
- 466.** Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The task force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-2867.
- 467.** 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: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1677-1749.
- 468.** Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrievaux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy: executive summary. *Heart Rhythm* 2019;16:e373-e407.
- 469.** Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachycardia by an implanted defibrillator. *Circulation* 2004;110:3760-3765.
- 470.** Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1009-1017.
- 471.** Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med* 2016;375:111-121.
- 472.** Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:1245-1253.
- 473.** Palaniswamy C, Kolte D, Harikrishnan P, Khera S, Aronow WS, Mujib M, et al. Catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia: ten-year trends in utilization, in-hospital complications, and in-hospital mortality in the United States. *Heart Rhythm* 2014;11:2056-2063.
- 474.** Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J, Avitall B, Denker ST, Tchou P, et al. Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. *Circulation* 1989;79:256-270.
- 475.** Blanck Z, Dhala A, Deshpande S, Sra J, Jazayeri M, Akhtar M. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia: cumulative experience in 48 patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:253-262.
- 476.** Chen H, Shi L, Yang B, Ju W, Zhang F, Yang G, et al. Electrophysiological characteristics of bundle branch reentry ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006049.
- 477.** Pathak RK, Fahed J, Santangeli P, Hyman MC, Liang JJ, Kubala M, et al. Long-term outcome of catheter ablation for treatment of bundle branch re-entrant tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:331-338.
- 478.** Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation* 2008;118:2773-2782.

- 479.** Della Bella P, Baratto F, Tsiachris D, Trevisi N, Vergara P, Bisceglia C, et al. Management of ventricular tachycardia in the setting of a dedicated unit for the treatment of complex ventricular arrhythmias: long-term outcome after ablation. *Circulation* 2013;127:1359-1368.
- 480.** Maury P, Baratto F, Zeppenfeld K, Klein G, Delacretaz E, Sacher F, et al. Radio-frequency ablation as primary management of well-tolerated sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with structural heart disease and left ventricular ejection fraction over 30%. *Eur Heart J* 2014;35:1479-1485.
- 481.** Tung R, Vaseghi M, Frankel DS, Vergara P, Di Biase L, Nagashima K, et al. Freedom from recurrent ventricular tachycardia after catheter ablation is associated with improved survival in patients with structural heart disease: an International VT Ablation Center Collaborative Group study. *Heart Rhythm* 2015;12:1997-2007.
- 482.** 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;8:1413-1421.
- 483.** Marchlinski FE, Haffajee CI, Beshai JF, Dickfeld T-ML, Gonzalez MD, Hsia HH, et al. Long-term success of irrigated radiofrequency catheter ablation of sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:674-683.
- 484.** Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007;357:2657-2665.
- 485.** Kuck K-H, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:31-40.
- 486.** Anter E, Kleber AG, Rottmann M, Leshem E, Barkagan M, Tschabrunn CM, et al. Infarct-related ventricular tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1033-1048.
- 487.** Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:1288-1296.
- 488.** de Chillou C, Groben L, Magnin-Poull I, Andronache M, Abbas MM, Zhang N, et al. Localizing the critical isthmus of postinfarct ventricular tachycardia: the value of pace-mapping during sinus rhythm. *Heart Rhythm* 2014;11:175-181.
- 489.** Jais P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation* 2012;125:2184-2196.
- 490.** Berrueto A, Fernandez-Armenta J. Lines, circles, channels, and clouds: looking for the best design for substrate-guided ablation of ventricular tachycardia. *Europace* 2014;16:943-945.
- 491.** Di Biase L, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Carubicchio C, Mohanty S, Mohanty P, et al. Ablation of stable VTs versus substrate ablation in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2872-2882.
- 492.** Berrueto A, Fernández-Armenta J, Andreu D, Penela D, Herczku C, Evertz R, et al. Scar dechanneling: new method for scar-related left ventricular tachycardia substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:326-336.
- 493.** Haissaguerre M, Shoda M, Jais P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation* 2002;106:962-967.
- 494.** Shirai Y, Liang JJ, Santangeli P, Arklens JS, Schaller RD, Supple GE, et al. Comparison of the ventricular tachycardia circuit between patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathies: detailed characterization by entrainment. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007249.
- 495.** Bhaskaran A, Tung R, Stevenson WG, Kumar S. Catheter ablation of VT in nonischemic cardiomyopathies: endocardial, epicardial and intramural approaches. *Heart Lung Circ* 2019;28:84-101.
- 496.** Tung R, Raiman M, Liao H, Zhan X, Chung FP, Nagel R, et al. Simultaneous endocardial and epicardial delineation of 3D reentrant ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:884-897.
- 497.** Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, Bollmann A, Rolf S, Piorkowski C, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation* 2014;129:728-736.
- 498.** Proietti R, Essebag V, Beardsall J, Hache P, Pantano A, Wulffhart Z, et al. Substrate-guided ablation of haemodynamically tolerated and intolerated ventricular tachycardia in patients with structural heart disease: effect of cardiomyopathy type and acute success on long-term outcome. *Europace* 2015;17:461-467.
- 499.** Ebert M, Richter S, Dinov B, Zeppenfeld K, Hindricks G. Evaluation and management of ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;16:624-631.
- 500.** Proietti R, Lichelli L, Lellouche N, Dhanjal T. The challenge of optimizing ablation lesions in catheter ablation of ventricular tachycardia. *J Arrhythmia* 2021;37:140-147.
- 501.** Tokuda M, Sobieszczek P, Eisenhauer AC, Kojodojo P, Inada K, Koplan BA, et al. Transcoronary ethanol ablation for recurrent ventricular tachycardia after failed catheter ablation: an update. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:889-896.
- 502.** Kreidieh B, Rodríguez-Mañero M, Schurmann P, Ibarra-Cortez SH, Dave AS, Valderrábano M. Retrograde coronary venous ethanol infusion for ablation of refractory ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e004352.
- 503.** Nguyen DT, Tzou WS, Sandhu A, Gianni C, Anter E, Tung R, et al. Prospective multicenter experience with cooled radiofrequency ablation using high impedance irrigant to target deep myocardial substrate refractory to standard ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1176-1185.
- 504.** Stevenson WG, Tedrow UB, Reddy V, AbdelWahab A, Dukkipati S, John RM, et al. Infusion needle radiofrequency ablation for treatment of refractory ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1413-1425.
- 505.** Igarashi M, Nogami A, Fukamizu S, Sekiguchi Y, Nitta J, Sakamoto N, et al. Acute and long-term results of bipolar radiofrequency catheter ablation of refractory ventricular arrhythmias of deep intramural origin. *Heart Rhythm* 2020;17:1500-1507.
- 506.** Della Bella P, Peretto G, Paglino G, Bisceglia C, Radinovic A, Sala S, et al. Bipolar radiofrequency ablation for ventricular tachycardias originating from the interventricular septum: safety and efficacy in a pilot cohort study. *Heart Rhythm* 2020;17:2111-2118.
- 507.** Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, Mutic S, Lang A, Cooper D, et al. Non-invasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2017;377:2325-2336.
- 508.** Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, Hugo GD, Knutson N, Mutic S, et al. Phase III trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. *Circulation* 2019;139:313-321.
- 509.** Anter E, Hutchinson MD, Deo R, Haqqani HM, Callans DJ, Gerstenfeld EP, et al. Surgical ablation of refractory ventricular tachycardia in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:494-500.
- 510.** Fernández-Armenta J, Berrueto A, Andreu D, Camara O, Silva E, Serra L, et al. Three-dimensional architecture of scar and conducting channels based on high resolution ce-CMR: insights for ventricular tachycardia ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:528-537.
- 511.** Mahida S, Sacher F, Dubois R, Sermesant M, Bogun F, Haissaguerre M, et al. Cardiac imaging in patients with ventricular tachycardia. *Circulation* 2017;136:2491-2507.
- 512.** Andreu D, Penela D, Acosta J, Fernández-Armenta J, Perea RJ, Soto-Iglesias D, et al. Cardiac magnetic resonance-aided scar dechanneling: influence on acute and long-term outcomes. *Heart Rhythm* 2017;14:1121-1128.
- 513.** Kuo L, Liang JJ, Nazarian S, Marchlinski FE. Multimodality imaging to guide ventricular tachycardia ablation in patients with non-ischaemic cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2020;8:255-264.
- 514.** Roca-Luque I, Van Breukelen A, Alarcón F, Garre P, Tolosana JM, Borrás R, et al. Ventricular scar channel entrances identified by new wideband cardiac magnetic resonance sequence to guide ventricular tachycardia ablation in patients with cardiac defibrillators. *Europace* 2020;22:598-606.
- 515.** Betensky BP, Marchlinski FE. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in the setting of structural heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:68.
- 516.** Dukkipati SR, Koruth JS, Choudry S, Miller MA, Whang W, Reddy VY. Catheter ablation of ventricular tachycardia in structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2924-2941.
- 517.** Zeppenfeld K. Ventricular tachycardia ablation in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1123-1140.
- 518.** Guandalini GS, Liang JJ, Marchlinski FE. Ventricular tachycardia ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1363-1383.
- 519.** Peichl P, Wichterle D, Pavlu L, Cihak R, Aldhoon B, Kautzner J. Complications of catheter ablation of ventricular tachycardia: a single-centre experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:684-690.
- 520.** Katz DF, Turakhia MP, Sauer WH, Tzou WS, Heath RR, Zipse MM, et al. Safety of ventricular tachycardia ablation in clinical practice: findings from 9699 hospital discharge records. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:362-370.
- 521.** Cheung JW, Yeo I, Ip JE, Thomas G, Liu CF, Markowitz SM, et al. Outcomes, costs, and 30-day readmissions after catheter ablation of myocardial infarct-associated ventricular tachycardia in the real world: nationwide readmissions database 2010 to 2015. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006754.
- 522.** Hendriks AA, Akca F, Dabiri Abkenari L, Khan M, Bhagwandien R, Yap S-C, et al. Safety and clinical outcome of catheter ablation of ventricular arrhythmias using contact force sensing: consecutive case series. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:1224-1229.
- 523.** Nogami A. Purkinje-related arrhythmias part I: monomorphic ventricular tachycardias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:624-650.
- 524.** Lerman BB. Mechanism, diagnosis, and treatment of outflow tract tachycardia. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:597-608.
- 525.** Kobayashi Y. Idiopathic ventricular premature contraction and ventricular tachycardia: distribution of the origin, diagnostic algorithm, and catheter ablation. *J Nippon Med Sch* 2018;85:87-94.
- 526.** Tada H, Ito S, Naito S, Kurosaki K, Kubota S, Sugiyasu A, et al. Idiopathic ventricular arrhythmia arising from the mitral annulus: a distinct subgroup of idiopathic ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:877-886.
- 527.** Wasmer K, Köbe J, Decherer DG, Bittner A, Pott C, Mönnig G, et al. Ventricular arrhythmias from the mitral annulus: patient characteristics, electrophysiological findings, ablation, and prognosis. *Heart Rhythm* 2013;10:783-788.
- 528.** Tada H, Tadokoro K, Ito S, Naito S, Hashimoto T, Kaseno K, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the tricuspid annulus: prevalence, electrocardiographic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation. *Heart Rhythm* 2007;4:7-16.
- 529.** Yamada T, Doppalapudi H, McElderry HT, Okada T, Murakami Y, Inden Y,

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

- et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics in idiopathic ventricular arrhythmias originating from the papillary muscles in the left ventricle: relevance for catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:324-331.
- 530.** Macias C, Nakamura K, Tung R, Boyle NG, Kalyanam S, Bradfield JS. Importance of delayed enhanced cardiac MRI in idiopathic RVOT-VT: differentiating mimics including early stage ARVC and cardiac sarcoidosis. *J Atr Fibrillation* 2014;7:1097.
- 531.** Heeger C-H, Hayashi K, Kuck K-H, Ouyang F. Catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias arising from the cardiac outflow tracts – recent insights and techniques for the successful treatment of common and challenging cases. *Circ J* 2016;80:1073-1086.
- 532.** Pathak RK, Ariyaratna N, Garcia FC, Sanders P, Marchlinski FE. Catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias. *Heart Lung Circ* 2019;28:102-109.
- 533.** Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, Murakami Y, Yoshida Y, Yoshida N, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the aortic root prevalence, electrocardiographic and electrophysiologic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:139-147.
- 534.** Van Herendaal H, Garcia F, Lin D, Riley M, Bala R, Cooper J, et al. Idiopathic right ventricular arrhythmias not arising from the outflow tract: prevalence, electrocardiographic characteristics, and outcome of catheter ablation. *Heart Rhythm* 2011;8:511-518.
- 535.** Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, Kim HM, Mathew S, Tilz R, et al. Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:116-123.
- 536.** Liu Y, Fang Z, Yang B, Kojodjojo P, Chen H, Ju W, et al. Catheter ablation of fascicular ventricular tachycardia: long-term clinical outcomes and mechanisms of recurrence. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1443-1451.
- 537.** Hayashi T, Liang JJ, Shirai Y, Kuo L, Musser D, Kubala M, et al. Trends in successful ablation sites and outcomes of ablation for idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:221-230.
- 538.** Farré J, Wellens HJ. Philippe Coumel: a founding father of modern arrhythmology. *Europace* 2004;6:464-465.
- 539.** Neira V, Enriquez A, Simpson C, Baranchuk A. Update on long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:3068-3078.
- 540.** Winbo A, Paterson DJ. The brain-heart connection in sympathetically triggered inherited arrhythmia syndromes. *Heart Lung Circ* 2020;29:529-537.
- 541.** Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* 2004;109:1826-1833.
- 542.** Surman TL, Stuklis RG, Chan JC. Thoracoscopic sympathectomy for long QT syndrome. Literature review and case study. *Heart Lung Circ* 2019;28:486-494.
- 543.** Orvin K, Eisen A, Goldenberg I, Gottlieb S, Kornowski R, Matetzky S, et al. Outcome of contemporary acute coronary syndrome complicated by ventricular tachyarrhythmias. *Europace* 2016;18:219-226.
- 544.** Demirel F, Rasoul S, Elvan A, Ottervanger JP, Dambrink JHE, Gosselink ATM, et al. Impact of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction admitted for primary percutaneous coronary intervention: Impact of ventricular fibrillation in STEMI patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:16-23.
- 545.** Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS, et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2009;301:1779-1789.
- 546.** Demidova MM, Carlson J, Erlinge D, Platonov PG. Predictors of ventricular fibrillation at reperfusion in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015;115:417-422.
- 547.** Cheng Y-J, Li Z-Y, You F-J, Xu X-J, Ji C-C, Chen X-M, et al. Early repolarization is associated with a significantly increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with structural heart diseases. *Heart Rhythm* 2017;14:1157-1164.
- 548.** Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Rosencher J, Pène F, et al. Emergency percutaneous coronary intervention in post-cardiac arrest patients without ST-segment elevation pattern: insights from the PROCAT II registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1011-1018.
- 549.** Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013;168:915-921.
- 550.** Roolink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, Pizarro G, van Royen N, Mateos A, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2705-2715.
- 551.** Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, Rouleau J-L, White HD, Aylward PE, et al. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALSartan In Acute Myocardial InfaRction trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol* 2008;102:1427-1432.
- 552.** Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM. Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation* 2000;102:742-747.
- 553.** Bundgaard JS, Jacobsen PK, Grand J, Lindholm MG, Hassager C, Pehrson S, et al. Deep sedation as temporary bridge to definitive treatment of ventricular arrhythmia storm. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:657-664.
- 554.** Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, et al. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2011;39:78-83.
- 555.** Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002;346:884-890.
- 556.** Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788.
- 557.** Baudry G, Sonnevile R, Waintraub X, Lebreton G, Deguilland C, Mertens E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation to support life-threatening drug-refractory electrical storm. *Crit Care Med* 2020;48:e856-e863.
- 558.** Demidova MM, Smith JG, Höijer C-J, Holmqvist F, Erlinge D, Platonov PG. Prognostic impact of early ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:302-311.
- 559.** Podolecki T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, Jedrzejczyk-Patej E, Chodor P, Mazurek M, et al. Prognostic significance of complex ventricular arrhythmias complicating ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2018;121:805-809.
- 560.** Bougouin W, Marijon E, Puymirat E, Defaye P, Celermajer DS, Le Heuzey JY, et al. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur Heart J* 2014;35:116-122.
- 561.** Liang JJ, Hodge DO, Mehta RA, Russo AM, Prasad A, Cha Y-M. Outcomes in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias occurring within 48 h of acute myocardial infarction: when is ICD appropriate? *Europace* 2014;16:1759-1766.
- 562.** Ahn JM, Lee KH, Yoo SY, Cho YR, Suh J, Shin ES, et al. Prognosis of variant angina manifesting as aborted sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:137-145.
- 563.** Sueda S, Kohno H. Optimal medications and appropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in aborted sudden cardiac death due to coronary spasm. *Intern Med* 2018;57:1361-1369.
- 564.** Rodríguez-Mañero M, Oloriz T, le Polain de Waroux J-B, Burri H, Kreidieh B, deAsmundis C, et al. Long-term prognosis of patients with life-threatening ventricular arrhythmias induced by coronary artery spasm. *Europace* 2018;20:851-858.
- 565.** Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352:2581-2588.
- 566.** Busk M, Maeng M, Kristensen SD, Thuesen L, Kruseff LR, Mortensen LS, et al. Timing, causes, and predictors of death after three years' follow-up in the Danish Multicenter Randomized Study of Fibrinolysis versus Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI-2) trial. *Am J Cardiol* 2009;104:210-215.
- 567.** St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moyé LA, Dagenais GR, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994;89:68-75.
- 568.** Søholm H, Lønborg J, Andersen MJ, Vejstrup N, Engstrøm T, Møller JE, et al. Repeated echocardiography after first ever ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention—is it necessary? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:528-536.
- 569.** Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427-1436.
- 570.** Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
- 571.** Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275-2284.
- 572.** Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A, Sivagangabalan G, Thomas S, Ross DL, et al. Long-term arrhythmia-free survival in patients with severe left ventricular dysfunction and no inducible ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2014;129:848-854.
- 573.** Daubert MA, White JA, Al-Khalidi HR, Velazquez EJ, Rao SV, Crowley AL, et al. Cardiac remodeling after large ST-elevation myocardial infarction in the current therapeutic era. *Am Heart J* 2020;223:87-97.
- 574.** Chew DS, Heikki H, Schmidt G, Kavanagh KM, Dommasch M, Bloch Thomsen PE, et al. Change in left ventricular ejection fraction following first myocardial infarction and outcome. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:672-682.
- 575.** Bänisch D, Oyang F, Antz M, Arentz T, Weber R, Val-Mejias JE, et al. Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:3011-3016.
- 576.** Altmann DR, Mutschelknauss M, Ehl N, Koller M, Schaer B, Jörg L, et al. Prevalence of severely impaired left ventricular ejection fraction after reperused ST-elevation myocardial infarction. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13869.
- 577.** Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:41-51.
- 578.** Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular pre-

mature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:675-682.

579. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction EMIAT. *European Myocardial Infarction Amiodarone Trial Investigators. Lancet* 1997;349:667-674.

580. Clemens M, Peichl P, Wichterle D, Pavlů L, Čihák R, Aldhoon B, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia as the first-line therapy in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: long-term results: VT ablation in patients with preserved LV function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:1105-1110.

581. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. D,L-Sotalol Implantable cardioverter defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1855-1862.

582. Willems S, Tilz RR, Steven D, Käb S, Wegscheider K, Gellér L, et al. Preventive or deferred ablation of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable defibrillator (BERLIN VT): a multicenter randomized trial. *Circulation* 2020;141:1057-1067.

583. Kuck KH, Tilz RR, Deneke T, Hoffmann BA, Ventura R, Hansen PS, et al. Impact of substrate modification by catheter ablation on implantable cardioverter-defibrillator interventions in patients with unstable ventricular arrhythmias and coronary artery disease: results from the multicenter randomized controlled SMS (substrate modification study). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004422.

584. Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, Prater SP, Mason JW. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. *Am Heart J* 1999;137:878-886.

585. Molossi S, Agrawal H, Mery CM, Krishnamurthy R, Masand P, Sexson Teitel SK, et al. Outcomes in anomalous aortic origin of a coronary artery following a prospective standardized approach. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008445.

586. Krasuski RA, Magyar D, Hart S, Kalahasti V, Lorber R, Hobbs R, et al. Long-term outcome and impact of surgery on adults with coronary arteries originating from the opposite coronary cusp. *Circulation* 2011;123:154-162.

587. Jegatheeswaran A, Devlin PJ, McCrindle BW, Williams WG, Jacobs ML, Blackstone EH, et al. Features associated with myocardial ischemia in anomalous aortic origin of a coronary artery: a congenital heart surgeons' society study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:822-834.

588. Jegatheeswaran A, Devlin PJ, Williams WG, Brothers JA, Jacobs ML, DeCampi WM, et al. Outcomes after anomalous aortic origin of a coronary artery repair: a congenital heart surgeons' society study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;160:757-771.

589. Hoffmayer KS, Bhavne PD, Marcus GM, James CA, Tichnell C, Chopra N, et al. An electrocardiographic scoring system for distinguishing right ventricular outflow tract arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2013;10:477-482.

590. Yokokawa M, Siontis KC, Kim HM, Stojanovska J, Latchamsetty R, Crawford T, et al. Value of cardiac magnetic resonance imaging and programmed ventricular stimulation in patients with frequent premature ventricular complexes undergoing radiofrequency ablation. *Heart Rhythm* 2017;14:1695-1701.

591. Muser D, Santangeli P, Castro SA, Casado Arroyo R, Maeda S, Benhayon DA, et al. Risk stratification of patients with apparently idiopathic premature ventricular contractions: a multicenter international CMR registry. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:722-735.

592. Kjekshus J, Bathen J, Orning OM, Storstein L. A double-blind, crossover comparison of flecainide acetate and disopyramide phosphate in the treatment of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1984;53:72B-78B.

593. Hamon D, Swid MA, Rajendran PS, Liu A, Boyle NG, Shivkumar K, et al. Premature ventricular contraction diurnal profiles predict distinct clinical characteristics and beta-blocker responses. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:836-843.

594. Primeau R, Agha A, Giorgi C, Shenasa M, Nadeau R. Long term efficacy and toxicity of amiodarone in the treatment of refractory cardiac arrhythmias. *Can J Cardiol* 1989;5:98-104.

595. Ling Z, Liu Z, Su L, Zipunnikov V, Wu J, Du H, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:237-243.

596. Baksienė D, Šileikienė R, Šileikis V, Kazakevičius T, Zabiela V, Zebienė M, et al. Idiopathic ventricular tachycardia in children: curative therapy with radiofrequency ablation. *Medicina (Kaunas)* 2007;43:803-807.

597. Blaufox AD, Felix GL, Saul JP; Pediatric Catheter Ablation Registry. Radiofrequency catheter ablation in infants ≤18 months old: when is it done and how do they fare?: Short-term data from the pediatric ablation registry. *Circulation* 2001;104:2803-2808.

598. Lapage MJ, Bradley DJ, Dick M. Verapamil in infants: an exaggerated fear? *Pediatr Cardiol* 2013;34:1532-1534.

599. Lee AKY, Andrade J, Hawkins NM, Alexander G, Bennett MT, Chakraborti S, et al. Outcomes of untreated frequent premature ventricular complexes with normal left ventricular function. *Heart* 2019;105:1408-1413.

600. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu T-Y, Alguire C, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010;7:865-869.

601. van Huls van Taxis CFB, Piers SRD, de Riva Silva M, Dekkers OM, Pijnappels DA, Schalij MJ, et al. Fatigue as presenting symptom and a high burden of

premature ventricular contractions are independently associated with increased ventricular wall stress in patients with normal left ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1452-1459.

602. Sharma N, Cortez D, Imundo JR. High burden of premature ventricular contractions in structurally normal hearts: to worry or not in pediatric patients? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2019;24:e12663.

603. Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, Fukaya H, Kurokawa S, Kiryu M, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009;95:1230-1237.

604. Krittayaphong R, Sriratanasathavorn C, Dumavibhat C, Pumprueg S, Boonyapisit W, Poonranawattanukul S, et al. Electrocardiographic predictors of long-term outcomes after radiofrequency ablation in patients with right-ventricular outflow tract tachycardia. *Europace* 2006;8:601-606.

605. Komatsu Y, Nogami A, Kurosaki K, Morishima I, Masuda K, Ozawa T, et al. Fascicular ventricular tachycardia originating from papillary muscles: Purkinje network involvement in the reentrant circuit. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004549.

606. Kirk CR, Gibbs JL, Thomas R, Radley-Smith R, Qureshi SA. Cardiovascular collapse after verapamil in supraventricular tachycardia. *Arch Dis Child* 1987;62:1265-1266.

607. Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 1998;73:430-433.

608. Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:328-329.

609. Penela D, Van Huls Van Taxis C, Van Huls Vans Taxis C, Aguinaga L, Fernández-Armenta J, Mont L, et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1195-1202.

610. Penela D, Acosta J, Aguinaga L, Tercedor L, Ordoñez A, Fernández-Armenta J, et al. Ablation of frequent PVC in patients meeting criteria for primary prevention ICDimplant: safety of withholding the implant. *Heart Rhythm* 2015;12:2434-2442.

611. Voskoboinik A, Hadjis A, Alhede C, Im SI, Park H, Moss J, et al. Predictors of adverse outcome in patients with frequent premature ventricular complexes: the ABC-VT risk score. *Heart Rhythm* 2020;17:1066-1074.

612. Lee A, Denman R, Haqqani HM. Ventricular ectopy in the context of left ventricular systolic dysfunction: risk factors and outcomes following catheter ablation. *Heart Lung Circ* 2019;28:379-388.

613. Sadron Blaye-Felice M, Hamon D, Sacher F, Pascale P, Rollin A, Duparc A, et al. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: related clinical and electrophysiologic parameters. *Heart Rhythm* 2016;13:103-110.

614. Penela D, Fernández-Armenta J, Aguinaga L, Tercedor L, Ordoñez A, Bisbal F, et al. Clinical recognition of pure premature ventricular complex-induced cardiomyopathy at presentation. *Heart Rhythm* 2017;14:1864-1870.

615. Aquaro GD, Pingitore A, Strata E, Di Bella G, Molinaro S, Lombardi M. Cardiac magnetic resonance predicts outcome in patients with premature ventricular complexes of left bundle branch block morphology. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1235-1243.

616. Oebel S, Dinov B, Arya A, Hilbert S, Sommer P, Bollmann A, et al. ECG morphology of premature ventricular contractions predicts the presence of myocardial fibrotic substrate on cardiac magnetic resonance imaging in patients undergoing ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:1316-1323.

617. Mountantonakis SE, Frankel DS, Gerstenfeld EP, Dixit S, Lin D, Hutchinson MD, et al. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy with ablation: effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome. *Heart Rhythm* 2011;8:1608-1614.

618. Zang M, Zhang T, Mao J, Zhou S, He B. Beneficial effects of catheter ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function. *Heart* 2014;100:787-793.

619. Wijnmaalen AP, Delgado V, Schalij MJ, van Huls van Taxis CFB, Holman ER, Bax JJ, et al. Beneficial effects of catheter ablation on left ventricular and preserved ejection fraction. *Heart* 2010;96:1275-1280.

620. Bogun F, Crawford T, Reich S, Koelling TM, Armstrong W, Good E, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm* 2007;4:863-867.

621. Sarrazin J-F, Labounty T, Kuhne M, Crawford T, Armstrong WF, Desjardins B, et al. Impact of radiofrequency ablation of frequent post-infarction premature ventricular complexes on left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm* 2009;6:1543-1549.

622. El Kadri M, Yokokawa M, Labounty T, Mueller G, Crawford T, Good E, et al. Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2015;12:706-713.

623. Lakkireddy D, Di Biase L, Ryschon K, Boria M, Swarup V, Reddy YM, et al. Radiofrequency ablation of premature ventricular ectopy improves the efficacy of cardiac resynchronization therapy in nonresponders. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1531-1539.

624. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ven-

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

- tricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
- 625.** Zhong L, Lee Y-H, Huang X-M, Asirvatham SJ, Shen W-K, Friedman PA, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm* 2014;11:187-193.
- 626.** Hyman MC, Mustin D, Supple G, Schaller RD, Santangeli P, Arklies J, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2018;15:159-163.
- 627.** Laurent G, Saal S, Amarouch MY, Béziau DM, Marsman RFJ, Faivre L, et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:144-156.
- 628.** Calloe K, Broendberg AK, Christensen AH, Pedersen LN, Olesen MS, de Los Angeles Tejada M, et al. Multifocal atrial and ventricular premature contractions with an increased risk of dilated cardiomyopathy caused by a Nav1.5 gain-of-function mutation (G213D). *Int J Cardiol* 2018;257:160-167.
- 629.** Mann SA, Castro ML, Ohanian M, Guo G, Zodgekar P, Sheu A, et al. R222QSCN5A mutation is associated with reversible ventricular ectopy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1566-1573.
- 630.** Beckermann TM, McLeod K, Munday V, Potet F, George AL. Novel SCN5A mutation in amiodarone-responsive multifocal ventricular ectopy-associated cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014;11:1446-1453.
- 631.** Doisne N, Waldmann V, Redheuil A, Waintraub X, Fressart V, Ader F, et al. A novel gain-of-function mutation in SCN5A responsible for multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions. *Hum Mutat* 2020;41:850-859.
- 632.** 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;29:270-276.
- 633.** Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989;80:564-572.
- 634.** Waintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2017;390:400-414.
- 635.** Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JVV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:144-150.
- 636.** Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867-1876.
- 637.** Pahl E, Sleeper LA, Canter CE, Hsu DT, Lu M, Webber SA, et al. Incidence of and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:607-615.
- 638.** Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PEF, Nugent AW, Turner C, Sholler GF, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2302-2310.
- 639.** Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastakis A, Böhm 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;37:1850-1858.
- 640.** Asselbergs FW, Sammani A, Elliott P, Gimeno JR, Tavazzi L, Tendera M, et al. Differences between familial and sporadic dilated cardiomyopathy: ESC EORP Cardiomyopathy & Myocarditis registry. *ESC Heart Fail* 2021;8:95-105.
- 641.** Ader F, De Groote P, Réant P, Rooryck-Thambo C, Dupin-Deguigne D, Rambaud C, et al. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet* 2019;96:317-329.
- 642.** Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, Lai A, Haas J, Holzer DB, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 800 individuals. *Clin Res Cardiol* 2017;106:127-139.
- 643.** 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. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2440-2451.
- 644.** van den Hoogenhof MMG, Beqqali A, Amin AS, van der Made I, Aufiero S, Khan MAF, et al. RBM20 mutations induce an arrhythmogenic dilated cardiomyopathy related to disturbed calcium handling. *Circulation* 2018;138:1330-1342.
- 645.** Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1480-1490.
- 646.** Heliö T, Elliott P, Koskenvuo JW, Gimeno JR, Tavazzi L, Tendera M, et al. ESC EORP cardiomyopathy registry: real-life practice of genetic counselling and testing in adult cardiomyopathy patients. *ESC Heart Fail* 2020;7:3013-3021.
- 647.** Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J, et al. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation* 2017;136:1772-1780.
- 648.** Kristensen SL, Levy WC, Shadman R, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, et al. Risk models for prediction of implantable cardioverter-defibrillator benefit. *JACC Heart Fail* 2019;7:717-724.
- 649.** Wolff G, Lin Y, Karathanos A, Brockmeyer M, Wolters S, Nowak B, et al. Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2017;106:501-513.
- 650.** Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
- 651.** Klem I, Klein M, Khan M, Yang EY, Nabi F, Ivanov A, et al. Relationship of LVEF and myocardial scar to long-term mortality risk and mode of death in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2021;143:1343-1358.
- 652.** van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:493-500.
- 653.** Thuillot M, Maupain C, Gandjbakhch E, Waintraub X, Hidden-Lucet F, Isnard R, et al. External validation of risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2019;21:253-254.
- 654.** Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1250-1260.
- 655.** Skjølsvik ET, Hasselberg NE, Dejgaard LA, Lie ØH, Andersen K, Holm T, et al. Exercise is associated with impaired left ventricular systolic function in patients with lamin A/C genotype. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e012937.
- 656.** Verstraelen TE, van Lint FHM, Bosman LP, de Brouwer R, Proost VM, Abeln BGS, et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers-reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J* 2021;42:2842-2850.
- 657.** Knight BP, Goyal R, Pelosi F, Flemming M, Horwood L, Morady F, et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1964-1970.
- 658.** Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874-2879.
- 659.** Merlo M, Gentile P, Artico J, Cannatà A, Paldino A, De Angelis G, et al. Arrhythmic risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy and intermediate left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019;20:343-350.
- 660.** Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Merlo M, Pivetta A, Vitrella G, et al. Are non-sustained ventricular tachycardias predictive of major arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical treatment? *Pacing Clin Electro* 2008;31:290-299.
- 661.** Link MS, Costeas XF, Griffith JL, Colburn CD, Estes NA, Wang PJ. High incidence of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with syncope of unknown etiology and inducible ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:370-375.
- 662.** Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F, et al. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2890-2905.
- 663.** Kumar S, Romero J, Mehta NK, Fujii A, Kapur S, Baldinger SH, et al. Long-term out-comes after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with and without structural heart disease. *Heart Rhythm* 2016;13:1957-1963.
- 664.** Muser D, Santangeli P, Castro SA, Pathak RK, Liang JJ, Hayashi T, et al. Long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e004328.
- 665.** Kumar S, Androurakis AFA, Sellal J-M, Maury P, Gandjbakhch E, Waintraub X, et al. Multicenter experience with catheter ablation for ventricular tachycardia in lamin A/C cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e004357.
- 666.** Oloriz T, Silberbauer J, Maccabelli G, Mizuno H, Baratto F, Kirubakaran S, et al. Catheter ablation of ventricular arrhythmia in nonischemic cardiomyopathy: anteroseptal versus inferolateral scar sub-types. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:414-423.
- 667.** Francone M. Role of cardiac magnetic resonance in the evaluation of dilated cardiomyopathy: diagnostic contribution and prognostic significance. *ISRN Radiol* 2014;2014:365404.
- 668.** Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1879-1889.
- 669.** Ebert M, Wijnmaalen AP, de Riva M, Trines SA, Androurakis AFA, Ghashan CA, et al. Prevalence and prognostic impact of pathogenic variants in patients with dilated cardiomyopathy referred for ventricular tachycardia ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:1103-1114.
- 670.** Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017;376:1489-1490.
- 671.** Quarta G, Muir A, Pantazis A, Syrris P, Gehmlich K, Garcia-Pavia P, et al. Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation* 2011;123:2701-2709.
- 672.** Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JDH, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J* 2015;36:847-855.
- 673.** Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, Zorzi A, Piliouchou K, Mazzotti E, et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:533-542.
- 674.** te Riele ASJM, James CA, Groeneweg JA, Sawant AC, Kammers K, Mur-

- ray B, et al. Approach to family screening in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2016;37:755-763.
- 675.** Chivulescu M, Lie ØH, Popescu BA, Skulstad H, Edvardsen T, Jurcut RO, et al. High penetrance and similar disease progression in probands and in family members with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2020;41:1401-1410.
- 676.** Rastegar N, Te Riele ASJM, James CA, Bhonsale A, Murray B, Tichnell C, et al. Fibrofatty changes: incidence at cardiac MR imaging in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Radiology* 2016;280:405-412.
- 677.** Aquaro GD, Barison A, Todiere G, Grigoratos C, Ait Ali L, Di Bella G, et al. Usefulness of combined functional assessment by cardiac magnetic resonance and tissue characterization versus task force criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:1730-1736.
- 678.** te Riele ASJM, Bhonsale A, James CA, Rastegar N, Murray B, Burt JR, et al. Incremental value of cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmic risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1761-1769.
- 679.** Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 2020;41:1414-1429.
- 680.** 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;115:1710-1720.
- 681.** Cipriani A, Bauce 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:e014628.
- 682.** Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beggiani G, Cipriani A, Lazzari MD, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol* 2020;319:106-114.
- 683.** Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith H, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1337-1344.
- 684.** Lie ØH, Dejgaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Harmful effects of exercise intensity and exercise duration in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:744-753.
- 685.** James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1290-1297.
- 686.** Ruwald AC, Marcus F, Estes NAM, 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;36:1735-1743.
- 687.** Sawant AC, te Riele ASJM, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Tandri H, et al. Safety of American Heart Association-recommended minimum exercise for desmosomal mutation carriers. *Heart Rhythm* 2016;13:199-207.
- 688.** Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-133.
- 689.** Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2108-2115.
- 690.** Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannon DS, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:609-615.
- 691.** Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1879-1884.
- 692.** Wang W, Cadrin-Tourigny J, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Monfredi O, et al. Arrhythmic outcome of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients without implantable defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:1396-1402.
- 693.** Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, Merlo M, Pivetta A, Barbati G, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J* 2011;32:1105-1113.
- 694.** Brun F, Groeneweg JA, Gear K, Sinagra G, van der Heijden J, Mestroni L, et al. Risk stratification in arrhythmic right ventricular cardiomyopathy without implantable cardioverter defibrillators. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:558-564.
- 695.** Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1485-1496.
- 696.** 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;122:1144-1152.
- 697.** Platonov PG, Haugaa KH, Bundgaard H, Svensson A, Gilljam T, Hansen J, et al. Primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2019;123:1156-1162.
- 698.** 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;64:119-125.
- 699.** Schinkel AFL. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:562-568.
- 700.** 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;108:3084-3091.
- 701.** 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. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2540-2550.
- 702.** 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:e008509.
- 703.** 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;15:1097-1107.
- 704.** Saguner AM, Vecchiati A, Baldinger SH, Rieger 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;7:230-239.
- 705.** Saguner AM, Medeiros-Domingo A, Schwyzer MA, On C-J, Haegeli LM, Wolber T, et al. Usefulness of inducible ventricular tachycardia to predict long-term adverse outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013;111:250-257.
- 706.** 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:e005593.
- 707.** Orgeron GM, James CA, Te Riele A, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: predictors of appropriate therapy, outcomes, and complications. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006242.
- 708.** Wichter T, Borggreve 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;86:29-37.
- 709.** Mahida S, Venlet J, Saguner AM, Kumar S, Baldinger SH, Abdel Wahab A, et al. Ablation compared with drug therapy for recurrent ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2019;16:536-543.
- 710.** 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;14:564-569.
- 711.** Canpolat U, Kabakçi G, Aytémir K, Dural M, Şahiner L, Yorgun H, et al. Fragmented QRS complex predicts the arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: frQRS and outcomes in ARVC/D. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1260-1266.
- 712.** Martin A, Crawford J, Skinner JR, Smith W. High arrhythmic burden but low mortality during long-term follow-up in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2016;25:275-281.
- 713.** Santangeli P, Dello Russo A, Pieroni M, Casella M, Di Biase L, Burkhardt JD, et al. Fragmented and delayed electrograms within fibrofatty scar predict arrhythmic events in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Results from a prospective risk stratification study. *Heart Rhythm* 2012;9:1200-1206.
- 714.** Berrueto A, Fernández-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C, et al. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:111-121.
- 715.** Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142:e533-e557.
- 716.** Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014;130:484-495.
- 717.** He D, Ye M, Zhang L, Jiang B. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Lung* 2018;47:122-126.
- 718.** Weissler-Snir A, Dorian P, Rakowski H, Care M, Spears D. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy – are there predictors of appropriate therapy? *Heart Rhythm* 2021;18:63-70.
- 719.** Khanna S, Wen I, Bhat A, Chen HHL, Gan GCH, Pathan F, et al. The role of

- multimodality imaging in the diagnosis of cardiac amyloidosis: a focused update. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:590557.
- 720.** Pradella S, Grazzini G, De Amicis C, Letteriello M, Acquafresca M, Miele V. Cardiac magnetic resonance in hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Radiol Med* 2020;125:1056-1071.
- 721.** Rosmini S, Biagini E, O'Mahony C, Bulluck H, Ruozzi N, Lopes LR, et al. Relationship between aetiology and left ventricular systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;103:300-306.
- 722.** Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation* 2018;138:1387-1398.
- 723.** Kim HY, Park JE, Lee S-C, Jeon E-S, On YK, Kim SM, et al. Genotype-related clinical characteristics and myocardial fibrosis and their association with prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Med* 2020;9:1671.
- 724.** Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. *Heart Rhythm* 2012;9:57-63.
- 725.** Wang J, Wang Y, Zou Y, Sun K, Wang Z, Ding H, et al. Malignant effects of multiple rare variants in sarcomere genes on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2014;16:950-957.
- 726.** Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1249-1254.
- 727.** Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RHM, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1915-1928.
- 728.** O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, et al. International External Validation Study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation* 2018;137:1015-1023.
- 729.** Vriesendorp PA, Schinkel AFL, Liebrechts M, Theuns DAMJ, van Cleemput J, tenCate FJ, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:829-835.
- 730.** Lorenzini M, Anastasiou S, O'Mahony C, Guttman OP, Gimeno JR, Monserrat L, et al. Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs the general European population. *JAMA Cardiol* 2020;5:73-80.
- 731.** Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Haas TS, Chan RHM, Udelson JE, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2013;127:585-593.
- 732.** Gimeno JR, Tomé-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2599-2605.
- 733.** Pelliccia A, Lemme E, Maestrini V, Di Paolo FM, Pisicchio C, Di Gioia G, et al. Does sport participation worsen the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy? Clinical outcome of hypertrophic cardiomyopathy in athletes. *Circulation* 2018;137:531-533.
- 734.** Dejaard LA, Haland TF, Lie OH, Ribe M, Bjune T, Leren IS, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;250:157-163.
- 735.** Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873-879.
- 736.** Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, Patel PP, Koethe B, Wells S, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:3033-3043.
- 737.** Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, Garberich RF, Wang W, Link MS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:761-773.
- 738.** Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2987-2991.
- 739.** Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-2218.
- 740.** Behr ER, Elliott P, McKenna WJ. Role of invasive EP testing in the evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:482-486.
- 741.** Gatzoulis KA, Georgopoulos S, Antoniou CK, Anastasakis A, Dilaveris P, Arsenos P, et al. Programmed ventricular stimulation predicts arrhythmic events and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;254:175-181.
- 742.** Norrish G, Qu C, Field E, Cervi E, Khraiche D, Klaassen S, et al. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:678-686.
- 743.** Petryka-Mazurkiewicz J, Ziolkowska L, Kowalczyk-Domagala M, Mazurkiewicz L, Boruc A, Spiewak M, et al. LGE for risk stratification in primary prevention in children with HCM. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2684-2686.
- 744.** Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1596-1601.
- 745.** Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1283-1288.
- 746.** Maron BJ, Spirito P, Shen W-K, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405-412.
- 747.** Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, Basso C, Tokajuk B, Zucchetto M, et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:708-710.
- 748.** McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985;53:412-416.
- 749.** Link MS, Bockstall K, Weinstock J, Alsheikh-Ali AA, Semsarian C, Estes NAM, et al. Ventricular tachyarrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy and defibrillators: triggers, treatment, and implications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:531-537.
- 750.** Dallaglio PD, di Marco A, Moreno Weidmann Z, Perez L, Alzueta J, Garcia-Alberola A, et al. Antitachycardia pacing for shock prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2020;17:1084-1091.
- 751.** Adduci C, Semprini L, Palano F, Musumeci MB, Volpe M, Autore C, et al. Safety and efficacy of anti-tachycardia pacing in patients with hypertrophic cardiomyopathy implanted with an ICD. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:610-616.
- 752.** Vaseghi M, Hu TY, Tung R, Vergara P, Frankel DS, Di Biase L, et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia based on etiology in non-ischemic heart disease: an international ventricular tachycardia ablation center collaborative study. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1141-1150.
- 753.** Igarashi M, Nogami A, Kurosaki K, Hanaki Y, Komatsu Y, Fukamizu S, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:339-350.
- 754.** Dukkkipati SR, d'Avila A, Soejima K, Bala R, Inada K, Singh S, et al. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:185-194.
- 755.** Ross SB, Singer ES, Driscoll E, Nowak N, Yeates L, Puranik R, et al. Genetic architecture of left ventricular noncompaction in adults. *Hum Genome Var* 2020;7:33.
- 756.** Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorgopulo C, Fitzgerald K, Gandy SJ, Lambert M, et al. Left ventricular noncompaction: anatomical phenotype or distinct cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2157-2165.
- 757.** Aung N, Doimo S, Ricci F, Sanghvi MM, Pedrosa C, Woodbridge SP, et al. Prognostic significance of left ventricular noncompaction: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e009712.
- 758.** Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, Andreini D, Amzulescu M-S, Mazurkiewicz L, et al. Meta-analysis of the prognostic role of late gadolinium enhancement and global systolic impairment in left ventricular noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:2141-2151.
- 759.** Richard P, Ader F, Roux M, Donal E, Eicher JC, Aoutil N, et al. Targeted panel sequencing in adult patients with left ventricular non-compaction reveals a large genetic heterogeneity. *Clin Genet* 2019;95:356-367.
- 760.** Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:553-576.
- 761.** Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace* 2018;20:f153-f161.
- 762.** Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, Valent J, Vranian MN, Phelan D, et al. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2941-2948.
- 763.** Kristen AV, Dengler TJ, Heigenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack FU, et al. Prophylactic implantation of cardioverter defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008;5:235-240.
- 764.** Merino JL, Peinado R. Arrhythmias associated with neuromuscular disorders. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:132-135.
- 765.** Punnoose AR, Kaltman JR, Pastor W, McCarter R, He J, Spurney CF. Cardiac disease burden and risk of mortality in hospitalized muscular dystrophy patients. *Pediatr Cardiol* 2016;37:1290-1296.
- 766.** Wahbi K, Meune C, Porcher R, Bécanne HM, Lazarus A, Laforêt P, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA* 2012;307:1292-1301.
- 767.** Lallemand B, Clementy N, Bernard-Brunet A, Pierre B, Corcia P, Fauchier L, et al. The evolution of infrahisian conduction time in myotonic dystrophy patients: clinical implications. *Heart* 2012;98:291-296.
- 768.** Nogami A. Bundle branch reentry tachycardia. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022, pp. 2270-2275.
- 769.** Sanna T, Dello Russo A, Toniolo D, Vytopil M, Pelargonio G, De Martino G, et al. Cardiac features of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations. *Eur Heart J* 2003;24:2227-2236.
- 770.** Menon SC, Etheridge SP, Liesemer KN, Williams RV, Bardsley T, Heywood MC, et al. Predictive value of myocardial delayed enhancement in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2014;35:1279-1285.

- 771.** Florian A, Ludwig A, Engelen M, Waltenberger J, Rösch S, Sechtem U, et al. Left ventricular systolic function and the pattern of late-gadolinium-enhancement independently and additively predict adverse cardiac events in muscular dystrophy patients. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:81.
- 772.** Prystowsky EN, Pritchett EL, Roses AD, Gallagher J. The natural history of conduction system disease in myotonic muscular dystrophy as determined by serial electrophysiologic studies. *Circulation* 1979;60:1360-1364.
- 773.** Trachtenberg BH, Har JM. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. *Circ Res* 2017;121:803-818.
- 774.** Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, Aguirre AD, King KR, Hanley A, et al. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart. *Cell* 2017;169:510-522.
- 775.** Youker KA, Assad-Kottner C, Cordero-Reyes AM, Trevino AR, Flores-Arredondo JH, Barrios R, et al. High proportion of patients with end-stage heart failure regardless of aetiology demonstrates anti-cardiac antibody deposition in failing myocardium: humoral activation, a potential contributor of disease progression. *Eur Heart J* 2014;35:1061-1068.
- 776.** Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:269-285.
- 777.** Sagar S, Liu PP, Cooper LT Myocarditis. *Lancet* 2012;379:738-747.
- 778.** Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: multicenter Lombardy registry. *Circulation* 2018;138:1088-1099.
- 779.** Fabre A. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2005;92:316-320.
- 780.** Lyngé TH, Nielsen TS, Gregers Winkel B, Tfelt-Hansen J, Banner J. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14294 deaths in Denmark. *Forensic Sci Res* 2019;4:247-256.
- 781.** Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NAM, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2362-2371.
- 782.** Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:779-792.
- 783.** Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-2648.
- 784.** Singh V, Mendirichaga R, Savani GT, Rodriguez A, Blumer V, Elmariah S, et al. Comparison of utilization trends, indications, and complications of endomyocardial biopsy in native versus donor hearts (from the Nationwide Inpatient Sample 2002 to 2014). *Am J Cardiol* 2018;121:356-363.
- 785.** Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, Isobe M, Kawana M, Hiroe M, et al. National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circ J* 2002;66:133-144.
- 786.** Shah Z, Mohammed M, Vuddanda V, Ansari MW, Masoomi R, Gupta K. National trends, gender, management, and outcomes of patients hospitalized for myocarditis. *Am J Cardiol* 2019;124:131-136.
- 787.** Anderson BR, Silver ES, Richmond ME, Liberman L. Usefulness of arrhythmias as predictors of death and resource utilization in children with myocarditis. *Am J Cardiol* 2014;114:1400-1405.
- 788.** Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, Räisänen-Sokolowski A, Lommi J, Kupari M. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2013;6:15-22.
- 789.** Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis – natural history and treatment. *N Engl J Med* 1997;336:1860-1866.
- 790.** McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
- 791.** Blauwet LA, Cooper LT Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:274-288.
- 792.** JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ J* 2011;75:734-743.
- 793.** Ali-Ahmed F, Dalgaard F, Al-Khatib SM. Sudden cardiac death in patients with myocarditis: Evaluation, risk stratification, and management. *Am Heart J* 2020;220:29-40.
- 794.** Rosier L, Zouaghi A, Barré V, Martins R, Probst V, Marijon E, et al. High risk of sustained ventricular arrhythmia recurrence after acute myocarditis. *J Clin Med* 2020;9: E848.
- 795.** 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;113:1807-1816.
- 796.** D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001;85:499-504.
- 797.** Kasper EK, Agema WRP, Hutchins GM, Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:586-590.
- 798.** Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1604-1615.
- 799.** Bennett MK, Gilotra NA, Harrington C, Rao S, Dunn JM, Freitag TB, et al. Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000-2009. *Circ Heart Fail* 2013;6:676-684.
- 800.** Schumm J, Greulich S, Wagner A, Grün S, Ong P, Bentz K, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:14.
- 801.** Russo AD, Casella M, Pieroni M, Pelargonio G, Bartoletti S, Santangeli P, et al. Drug-refractory ventricular tachycardias after myocarditis: endocardial and epicardial radiofrequency catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:492-498.
- 802.** Maccabelli G, Tsiachris D, Silberbauer J, Esposito A, Biscaglia C, Baratto F, et al. Imaging and epicardial substrate ablation of ventricular tachycardia in patients late after myocarditis. *Europace* 2014;16:1363-1372.
- 803.** Berte B, Sacher F, Cochet H, Mahida S, Yamashita S, Lim H, et al. Post myocarditis ventricular tachycardia in patients with epicardial-only scar: a specific entity requiring a specific approach: epicardial-only VT ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:42-50.
- 804.** Maleszewski JJ, Orellana VM, Hodge DO, Kuhl U, Schultheiss H-P, Cooper LT. Long-term risk of recurrence, morbidity and mortality in giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2015;115:1733-1738.
- 805.** El-Assaai I, Al-Kindi SG, Oliveira GH, Boyle GJ, Aziz PF. Implantable cardioverter defibrillator and wait-list outcomes in pediatric patients awaiting heart transplantation. *Heart Rhythm* 2015;12:2443-2448.
- 806.** Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, Räisänen-Sokolowski A, Salmenkivi K, Kupari M. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis: giant cell myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1452-1458.
- 807.** Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2085-2091.
- 808.** Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017;121:819-837.
- 809.** Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014;11:1304-1323.
- 810.** Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, Kupari M. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J* 2016;38:2663-2670.
- 811.** Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D, Liu P, Drake W, Kovacic JC, et al. Challenges in cardiac and pulmonary sarcoidosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1878-1901.
- 812.** Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation* 2015;131:624-632.
- 813.** Hoogendoorn JC, Sramko M, Venlet J, Siontis KC, Kumar S, Singh R, et al. Electroanatomical voltage mapping to distinguish right-sided cardiac sarcoidosis from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:696-707.
- 814.** Banba K, Kusano KF, Nakamura K, Morita H, Ogawa A, Ohtsuka F, et al. Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2007;4:1292-1299.
- 815.** Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, Ito H. Outcomes in patients with high-degree atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2015;115:505-509.
- 816.** Nordenswan H-K, Lehtonen J, Ekström K, Kandolin R, Simonen P, Mäyränpää M, et al. Outcome of cardiac sarcoidosis presenting with high-grade atrioventricular block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006145.
- 817.** Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, Wahl A, Zürn C, Kramer U, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:501-511.
- 818.** Nadel J, Lancefield T, Voskoboinik A, Taylor AJ. Late gadolinium enhancement identified with cardiac magnetic resonance imaging in sarcoidosis patients is associated with long-term ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:631-641.
- 819.** Murtagh G, Laffin LJ, Beshai JF, Maffessanti F, Bonham CA, Patel AV, et al. Prognosis of myocardial damage in sarcoidosis patients with preserved left ventricular ejection fraction: risk stratification using cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e003738.
- 820.** Ekström K, Lehtonen J, Hänninen H, Kandolin R, Kivistö S, Kupari M. Magnetic resonance imaging as a predictor of survival free of life-threatening arrhythmias and transplantation in cardiac sarcoidosis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003040.
- 821.** Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC, Gonzalez JA, Kramer CM, Patel AR, et al. Prognostic value of myocardial scarring on CMR in patients with cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:411-420.
- 822.** Aizer A, Stern EH, Gomes JA, Teirstein AS, Eckart RE, Mehta D. Usefulness of programmed ventricular stimulation in predicting future arrhythmic events in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005;96:276-282.
- 823.** Mehta D, Mori N, Goldbarg SH, Lubitz S, Wisnivesky JP, Teirstein A. Prima-

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

- ry prevention of sudden cardiac death in silent cardiac sarcoidosis: role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:43-48.
- 824.** Okada DR, Smith J, Derakhshan A, Gowani Z, Zimmerman SL, Misra S, et al. Electrophysiology study for risk stratification in patients with cardiac sarcoidosis and abnormal cardiac imaging. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;23:100342.
- 825.** Zipse MM, Tzou WS, Schuller JL, Aleong RG, Varosy PD, Tompkins C, et al. Electrophysiologic testing for diagnostic evaluation and risk stratification in patients with suspected cardiac sarcoidosis with preserved left and right ventricular systolic function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:1939-1948.
- 826.** Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:329-336.
- 827.** Crawford T, Mueller G, Sarsam S, Prasitdumrong H, Chaiyen N, Gu X, et al. Magnetic resonance imaging for identifying patients with cardiac sarcoidosis and preserved or mildly reduced left ventricular function at risk of ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:1109-1115.
- 828.** Schuller JL, Zipse M, Crawford T, Bogun F, Beshai J, Patel AR, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:925-929.
- 829.** Betensky BP, Tschabrunn CM, Zado ES, Goldberg LR, Marchlinski FE, Garcia FC, et al. Long-term follow-up of patients with cardiac sarcoidosis and implantable cardioverter defibrillators. *Heart Rhythm* 2012;9:884-891.
- 830.** Kron J, Sauer W, Schuller J, Bogun F, Crawford T, Sarsam S, et al. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *EP Europace* 2013;15:347-354.
- 831.** Mohsen A, Jimenez A, Hood RE, Dickfeld T, Saliaris A, Shorofsky S, et al. Cardiac sarcoidosis: electrophysiological outcomes on long-term follow-up and the role of the implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:171-176.
- 832.** Azoulay L-D, Waintraub X, Haroche J, Amoura Z, Cohen Aubart F. Factors associated with implantable cardioverter defibrillators appropriate therapy in cardiac sarcoidosis: a meta-analysis: implantable cardioverter defibrillators in cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2020;37:7-23.
- 833.** Smedema JP, van Geuns RJ, Ector J, Heidbuchel H, Ainslie G, Crijns HJGM. Right ventricular involvement and the extent of left ventricular enhancement with magnetic resonance predict adverse outcome in pulmonary sarcoidosis. *ESC Heart Fail* 2018;5:157-171.
- 834.** Velangi PS, Chen K-HA, Kazmirczak F, Okasha O, von Wald L, Roukoz H, et al. Right ventricular abnormalities on cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1395-1405.
- 835.** Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funada A, Takahama H, et al. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart* 2014;100:1165-1172.
- 836.** Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, Takayama H, Katoh T, Mizuno K. Effect of corticosteroid therapy on ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis: effect of corticosteroid therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011;16:140-147.
- 837.** Naruse Y, Sekiguchi Y, Nogami A, Okada H, Yamauchi Y, Machino T, et al. Systematic treatment approach to ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:407-413.
- 838.** Segawa M, Fukuda K, Nakano M, Kondo M, Satake H, Hirano M, et al. Time course and factors correlating with ventricular tachyarrhythmias after introduction of steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003353.
- 839.** Kumar S, Barbhaiya C, Nagashima K, Choi E-K, Epstein LM, John RM, et al. Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:87-93.
- 840.** Muser D, Santangeli P, Liang JJ, Castro SA, Magnani S, Hayashi T, et al. Characterization of the electroanatomic substrate in cardiac sarcoidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:291-303.
- 841.** Jelic D, Joel B, Good E, Morady F, Rosman H, Knight B, et al. Role of radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: report from a multicenter registry. *Heart Rhythm* 2009;6:189-195.
- 842.** Papageorgiou N, Providência R, Bronis K, Decherding DG, Srinivasan N, Eckardt L, et al. Catheter ablation for ventricular tachycardia in patients with cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Europace* 2018;20:682-691.
- 843.** Siontis KC, Santangeli P, Muser D, Marchlinski FE, Zeppenfeld K, Hoogendoorn JC, et al. Outcomes associated with catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with cardiac sarcoidosis. *JAMA Cardiol* 2022;7:175.
- 844.** Hoogendoorn JC, Venlet J, Out YNJ, Man S, Kumar S, Sramko M, et al. The precordial R' wave: a novel discriminator between cardiac sarcoidosis and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in patients presenting with ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2021;18:1539-1547.
- 845.** Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med* 2015;373:456-466.
- 846.** Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas heart disease management. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1510-1524.
- 847.** Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:767-776.
- 848.** Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e169-e209.
- 849.** Rassi A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006;355:799-808.
- 850.** Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-term prognostic value of myocardial fibrosis in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2577-2587.
- 851.** Rassi FM, Minohara L, Rassi A, Correia LCL, Marin-Neto JA, Rassi A, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical outcome after implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with Chagas heart disease. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1213-1223.
- 852.** Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1236-1240.
- 853.** Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD registry Latin America. *Europace* 2008;11:164-168.
- 854.** Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, Rassi A, Costa R, Ramires JAF, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter defibrillator for secondary prevention in Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 2012;110:1040-1045.
- 855.** Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, et al. Implantable cardioverter defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace* 2014;16:674-680.
- 856.** Carmo AAL, de Sousa MR, Agudelo JF, Boersma E, Rocha MOC, Ribeiro ALP, et al. Implantable cardioverter defibrillator in Chagas heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol* 2018;267:88-93.
- 857.** Stein C, Migliavaca CB, Colpani V, da Rosa PR, Sganzerla D, Giordani NE, et al. Amiodarone for arrhythmia in patients with Chagas disease: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006742.
- 858.** Sosa E, Scanavacca M, D'Ávila A, Piccioni J, Sanchez O, Velarde JL, et al. Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:229-239.
- 859.** Soto-Becerra R, Bazan V, Bautista W, Malavassi F, Altamar J, Ramirez JD, et al. Ventricular tachycardia in the setting of Chagasic cardiomyopathy: use of voltage mapping to characterize endoepicardial nonischemic scar distribution. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004950.
- 860.** Pisani CF, Romero J, Lara S, Hardy C, Chokor M, Sacilotto L, et al. Efficacy and safety of combined endocardial/epicardial catheter ablation for ventricular tachycardia in chagas disease: a randomized controlled study. *Heart Rhythm* 2020;17:1510-1518.
- 861.** Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J* 1980;99:419-424.
- 862.** Delahaye JP, Gare JP, Viguier E, Delahaye F, De Gevigney G, Milon H. Natural history of severe mitral regurgitation. *Eur Heart J* 1991;12:5-9.
- 863.** Groves P. Valve disease: surgery of valve disease: late results and late complications. *Heart* 2001;86:715-721.
- 864.** Blackstone EH, Kirklin JW. Death and other time-related events after valve replacement. *Circulation* 1985;72:753-767.
- 865.** Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Bouletti C, Tamburino C, et al. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:437-448.
- 866.** Yang F, Shah B, Iwai S, Markowitz SM, Lerman BB, Stein KM. ICD implantation and arrhythmia-free survival in patients with depressed LV function following surgery for valvular heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1419-1424.
- 867.** Valles AG, Khawaja FJ, Gersh BJ, Enriquez-Sarano M, Friedman PA, Park SJ, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with valvular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:1326-1332.
- 868.** Rodríguez-Mañero M, Barrio-López MT, Assi EA, Expósito-García V, Bertomeu-González V, Sánchez-Gómez JM, et al. Primary prevention of sudden death in patients with valvular cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:272-278.
- 869.** Fischer-Rasokat U, Renker M, Liebetrau C, Weferling M, Rolf A, Hain A, et al. Long-term survival in patients with or without implantable cardioverter defibrillator after transcatheter aortic valve implantation. *J Clin Med* 2021;10:2929.
- 870.** Nies RJ, Frerker C, Adam M, Kuhn E, Mauri V, Nettersheim FS, et al. Is there a benefit of ICD treatment in patients with persistent severely reduced systolic left ventricular function after TAVI? *Clin Res Cardiol* 2022;111:492-501.
- 871.** Eckart RE, Hruczkowski TW, Tedrow UB, Koplan BA, Epstein LM, Stevenson WG. Sustained ventricular tachycardia associated with corrective valve surgery. *Circulation* 2007;116:2005-2011.
- 872.** Liang JJ, Castro SA, Muser D, Briceño DF, Shirai Y, Enriquez A, et al. Electrophysiologic substrate, safety, procedural approaches, and outcomes of catheter ablation for ventricular tachycardia in patients after aortic valve replacement. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:28-38.
- 873.** Dellington FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation* 2014;129:2158-2170.
- 874.** Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, Haqqani H, Lau DH, Vohra JK, et al.

Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;105:144-151.

- 875.** Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305-1309.
- 876.** Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B, et al. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e005030.
- 877.** Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME, Johnson JN, Enriquez-Sarano M, Cetta F, et al. Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:222-230.
- 878.** Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, et al. Myocardial fibrosis in patients with primary mitral regurgitation with and without prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:823-834.
- 879.** Nordhues BD, Siontis KC, Scott CG, Nkomo VT, Ackerman MJ, Asirvatham SJ, et al. Bileaflet mitral valve prolapse and risk of ventricular dysrhythmias and death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:463-468.
- 880.** Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, Benfari G, Yang LT, Maalouf J, et al. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:637-649.
- 881.** Narasimhan C, Zajayeri MR, Sra J, Dhala A, Deshpande S, Biehl M, et al. Ventricular tachycardia in valvular heart disease: facilitation of sustained bundle-branch reentry by valve surgery. *Circulation* 1997;96:4307-4313.
- 882.** Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation* 2010;122:2264-2272.
- 883.** Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation* 2014;130:749-756.
- 884.** Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012;126:1944-1954.
- 885.** Gallego P, Gonzalez AE, Sanchez-Recalde A, Peinado R, Polo L, Gomez-Rubin C, et al. Incidence and predictors of sudden cardiac arrest in adults with congenital heart defects repaired before adult life. *Am J Cardiol* 2012;110:109-117.
- 886.** Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1675-1680.
- 887.** Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marçon F, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of Fallot repair: a multicenter study. *Circulation* 2004;109:1994-2000.
- 888.** Kapel GFL, Sacher F, Dekkers OM, Watanabe M, Blom NA, Thambo J-B, et al. Arrhythmogenic anatomical isthmuses identified by electroanatomical mapping are the substrate for ventricular tachycardia in repaired tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 2017;38:268-276.
- 889.** Atallah J, Gonzalez Corcia MC, Walsh EP. Participating members of the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society. Ventricular arrhythmia and life-threatening events in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2020;132:126-132.
- 890.** Kammeraad JAE, van Deurzen CHM, Sreeram N, Bink-Boelkens MTE, Ottenkamp J, Helbing WA, et al. Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1095-1102.
- 891.** Schwerzmann M, Salehian O, Harris L, Siu SC, Williams WG, Webb GD, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2009;30:1873-1879.
- 892.** Miyazaki A, Sakaguchi H, Ohuchi H, Matsuoka M, Komori A, Yamamoto T, et al. Efficacy of hemodynamic-based management of tachyarrhythmia after repair of tetralogy of Fallot. *Circ J* 2012;76:2855-2862.
- 893.** Harrison DA, Harris L, Siu SC, MacLoughlin CJ, Connelly MS, Webb GD, et al. Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1368-1373.
- 894.** Sabate Rotes A, Connolly HM, Warnes CA, Ammass NM, Phillips SD, Dearani JA, et al. Ventricular arrhythmia risk stratification in patients with tetralogy of Fallot at the time of pulmonary valve replacement. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:110-116.
- 895.** Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Fernandes SM, Barlow A, Mercier L-A, et al. Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles: a multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:250-257.
- 896.** Roca-Luque I, Rivas Gándara N, Dos Subirà L, Francisco Pascual J, Pérez-Rodon J, Pijuan Domenech A, et al. Intra-atrial re-entrant tachycardia in patients with congenital heart disease: factors associated with disease severity. *Europace* 2018;20:1343-1351.
- 897.** Zeppenfeld K, Schaliq MJ, Bartelings MM, Tedrow UB, Koplan BA, Soejima K, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation* 2007;116:2241-2252.
- 898.** Kriebel T, Saul JP, Schneider H, Sigler M, Paul T. Noncontact mapping and radiofrequency catheter ablation of fast and hemodynamically unstable ventricular tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2162-2168.
- 899.** van Zyl M, Kapa S, Padmanabhan D, Chen FC, Mulpuru SK, Packer DL, et al. Mechanism and outcomes of catheter ablation for ventricular tachycardia in adults with repaired congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2016;13:1449-1454.
- 900.** Laredo M, Frank R, Waintraub X, Gandjbakhch E, Iserin L, Hascoët S, et al. Ten-year outcomes of monomorphic ventricular tachycardia catheter ablation in repaired tetralogy of Fallot. *Arch Cardiovasc Dis* 2017;110:292-302.
- 901.** Kapel GFL, Reichlin T, Wijnmaalen AP, Piers SRD, Holman ER, Tedrow UB, et al. Re-entry using anatomically determined isthmuses: a curable ventricular tachycardia in repaired congenital heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:102-109.
- 902.** Bokma JP, de Wilde KC, Vliegen HW, van Dijk AP, van Melle JP, Meijboom FJ, et al. Value of cardiovascular magnetic resonance imaging in noninvasive risk stratification in tetralogy of Fallot. *JAMA Cardiol* 2017;2:678-683.
- 903.** Koyak Z, de Groot JR, Bouma BJ, Van Gelder IC, Budts W, Zwinderman AH, et al. Symptomatic but not asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia is associated with appropriate implantable cardioverter therapy in tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2013;167:1532-1535.
- 904.** Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Viswanathan S, Barlow A, Gatzoulis MA, et al. Implantable cardioverter defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation* 2008;117:363-370.
- 905.** Koyak Z, de Groot JR, Van Gelder IC, Bouma BJ, van Dessel PFHM, Budts W, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in adults with congenital heart disease: who is at risk of shocks? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:101-110.
- 906.** Cochet H, Iriart X, Allain-Nicolaï A, Camaioni C, Sridi S, Nivet H, et al. Focal scar and diffuse myocardial fibrosis are independent imaging markers in repaired tetralogy of Fallot. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:990-1003.
- 907.** Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlouros PA, et al. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation* 2006;113:405-413.
- 908.** Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356:975-981.
- 909.** Bokma JP, Winter MM, Vehmeijer JT, Vliegen HW, van Dijk AP, van Melle JP, et al. QRS fragmentation is superior to QRS duration in predicting mortality in adults with tetralogy of Fallot. *Heart* 2017;103:666-671.
- 910.** Egbe AC, Kothapalli S, Borlaug BA, Ammass NM, Najam M, Bajwa N, et al. Mechanism and risk factors for death in adults with tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2019;124:803-807.
- 911.** Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart. Need for definition and standardized clinical evaluation. Consensus statement of the joint steering committees of the unexplained cardiac arrest registry of Europe and of the idiopathic ventricular fibrillation registry of the United States. *Circulation* 1997;95:265-272.
- 912.** Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nürnberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994;89:206-215.
- 913.** Eisenberg SJ, Scheinman MM, Dullet NK, Finkbeiner WE, Griffin JC, Eldar M, et al. Sudden cardiac death and polymorphous ventricular tachycardia in patients with normal QT intervals and normal systolic cardiac function. *Am J Cardiol* 1995;75:687-692.
- 914.** Asatryan B, Schaller A, Seiler J, Servatius H, Noti F, Baldinger SH, et al. Usefulness of genetic testing in sudden cardiac arrest survivors with or without previous clinical evidence of heart disease. *Am J Cardiol* 2019;123:2031-2038.
- 915.** Visser M, Dooijes D, van der Smagt JJ, van der Heijden JF, Doevendans PA, Loh P, et al. Next-generation sequencing of a large gene panel in patients initially diagnosed with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;14:1035-1040.
- 916.** Honarbakhsh S, Srinivasan N, Kirkby C, Firman E, Tobin L, Finlay M, et al. Medium-term outcomes of idiopathic ventricular fibrillation survivors and family screening: a multicenter experience. *Europace* 2017;19:1874-1880.
- 917.** Meissner MD, Lehmann MH, Steinman RT, Mosteller RD, Akhtar M, Calkins H, et al. Ventricular fibrillation in patients without significant structural heart disease: a multicenter experience with implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1406-1412.
- 918.** Conte G, Caputo ML, Regoli F, Marcon S, Klersy C, Adjibodou B, et al. True idiopathic ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest survivors in the Swiss Canton Ticino: prevalence, clinical features, and long-term follow-up. *Europace* 2017;19:259-266.
- 919.** Stampe NK, Jespersen CB, Glinge C, Bundgaard H, Tfelt-Hansen J, Winkel BG. Clinical characteristics and risk factors of arrhythmia during follow-up of patients with idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:2677-2686.
- 920.** Conte G, Belhassen B, Lambiasi P, Ciconte G, de Asmundis C, Arbelo E, et al. Out-of-hospital cardiac arrest due to idiopathic ventricular fibrillation in patients with normal electrocardiograms: results from a multicentre long-term registry. *Europace* 2019;21:1670-1677.
- 921.** Blom LJ, Visser M, Christiaans I, Scholten MF, Bootsma M, van den Berg MP, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter defibrillator therapy and its complications in idiopathic ventricular fibrillation patients. *Europace* 2019;21:1519-1526.
- 922.** Malhi N, Cheung CC, Deif B, Roberts JD, Gula LJ, Green MS, et al. Challenge and impact of quinidine access in sudden death syndromes: a national experience. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:376-382.

923. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Excellent long-term reproducibility of the electro-physiologic efficacy of quinidine in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:294-301.
924. Belhassen B, Shapira I, Shoshani D, Paredes A, Miller H, Laniado S. Idiopathic ventricular fibrillation: inducibility and beneficial effects of class I antiarrhythmic agents. *Circulation* 1987;75:809-816.
925. Viskin S, Belhassen B. Idiopathic ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1990;120:661-671.
926. Belhassen B, Viskin S, Fish R, Glick A, Setbon I, Eldar M. Effects of electro-physiologic-guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1301-1312.
927. Sadek MM, Benhayon D, Suredi R, Chik W, Santangeli P, Supple GE, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the moderator band: electrocardiographic characteristics and treatment by catheter ablation. *Heart Rhythm* 2015;12:67-75.
928. Van Herendaal H, Zado ES, Haqqani H, Tschabrunn CM, Callans DJ, Frankel DS, et al. Catheter ablation of ventricular fibrillation: importance of left ventricular outflow tract and papillary muscle triggers. *Heart Rhythm* 2014;11:566-573.
929. Santoro F, Di Biase L, Hranitzky P, Sanchez JE, Santangeli P, Perini AP, et al. Ventricular fibrillation triggered by PVCs from papillary muscles: clinical features and ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1158-1164.
930. Nakamura T, Schaeffer B, Tanigawa S, Muthalaly RG, John RM, Michaud GF, et al. Catheter ablation of polymorphic ventricular tachycardia/fibrillation in patients with and without structural heart disease. *Heart Rhythm* 2019;16:1021-1027.
931. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84:1136-1144.
932. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:58.
933. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paediatr Scand* 1971;60:559-564.
934. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, et al. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol* 1994;35:326-330.
935. Splawski I, Timothy KW, Decher N, Kumar P, Sachse FB, Beggs AH, et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:8089-8096; discussion 8086-8088.
936. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68.
937. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782-784.
938. Rautaharju PM, Zhang Z-M, Prineas R, Heiss G. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *Am J Cardiol* 2004;93:1017-1021.
939. Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA, Rosso R, Kalman JM, Vohra JK, et al. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: a bedside test for diagnosing long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1955-1961.
940. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, Monteforte N, Bloise R, Marino M, et al. Interplay between genetic substrate, QTc duration, and arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1663-1671.
941. Behr ER, Roden D. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomic prescribing? *Eur Heart J* 2013;34:89-95.
942. Weeke PE, Kelleman JS, Jespersen CB, Theilade J, Kanters JK, Hansen MS, et al. Long-term proarrhythmic pharmacotherapy among patients with congenital long QT syndrome and risk of arrhythmia and mortality. *Eur Heart J* 2019;40:3110-3117.
943. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
944. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2092-2099.
945. Ahn J, Kim HJ, Choi J-I, Lee KN, Shim J, Ahn HS, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: a meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0185680.
946. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004;292:1341-1344.
947. Mazzanti A, Trancuccio A, Kukavica D, Pagan E, Wang M, Mohsin M, et al. Independent validation and clinical implications of the risk prediction model for long QT syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). *Europace* 2021;24:697-698.
948. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M, et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1053-1058.
949. Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation* 2007;116:1137-1144.
950. Zhu W, Mazzanti A, Voelker TL, Hou P, Moreno JD, Angsutararux P, et al. Predicting patient response to the antiarrhythmic mexiletine based on genetic variation. *Circ Res* 2019;124:539-552.
951. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Bloise R, Crotti L, Ronchetti E. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: the role of flecainide challenge. *Circulation* 2000;102:945-947.
952. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616-623.
953. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, Liu J, McNitt S, Zareba W, et al. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:783-788.
954. Liu JF, Jons C, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Qi M, et al. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:941-950.
955. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1092-1098.
956. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:51-59.
957. Jang SY, Cho Y, Kim NK, Kim CY, Sohn J, Roh JH, et al. Video-assisted thoracoscopic left cardiac sympathetic denervation in patients with hereditary ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:232-241.
958. Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, Chaudhuri K, Crawford JR, Hamill JK, et al. Physical and psychological consequences of left cardiac sympathetic denervation in long-QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1151-1158.
959. Anderson HN, Bos JM, Rohatgi RK, Ackerman MJ. The effect of left cardiac sympathetic denervation on exercise in patients with long QT syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1084-1090.
960. Bos JM, Bos KM, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ. Left cardiac sympathetic denervation in long QT syndrome: analysis of therapeutic nonresponders. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:705-711.
961. Bhandari AK, Shapiro WA, Morady F, Shen EN, Mason J, Scheinman MM. Electrophysiologic testing in patients with the long QT syndrome. *Circulation* 1985;71:63-71.
962. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:337-341.
963. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, Crotti L, Vicentini A, Landolina M, et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter defibrillator and what happens to them?: Data from the European long-QT syndrome implantable cardioverter defibrillator (LQTS ICD) registry. *Circulation* 2010;122:1272-1282.
964. Delannoy E, Sacher F, Maury P, Mabo P, Mansourati J, Magnin I, et al. Cardiac characteristics and long-term outcome in Andersen-Tawil syndrome patients related to KCNJ2 mutation. *Europace* 2013;15:1805-1811.
965. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, et al. Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace* 2018;20:1675-1682.
966. Krych M, Biernacka EK, Ponińska J, Kukla P, Filipcecki A, Gajda R, et al. Andersen-Tawil syndrome: clinical presentation and predictors of symptomatic arrhythmias – possible role of polymorphisms K897T in KCNH2 and H558R in SCN5A gene. *J Cardiol* 2017;70:504-510.
967. Mazzanti A, Guz D, Trancuccio A, Pagan E, Kukavica D, Chargeishvili T, et al. Natural history and risk stratification in Andersen-Tawil syndrome type 1. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1772-1784.
968. Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, Ptacek LJ, Tawil R, Schwartz PJ, et al. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: characteristic T-U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype. *Circulation* 2005;111:2720-2726.
969. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, et al. Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2020;25:e12721.
970. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, et al. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm* 2015;12:596-603.
971. Radwański PB, Greer-Short A, Poelzing S. Inhibition of Na⁺ channels ameliorates arrhythmias in a drug-induced model of Andersen-Tawil syndrome. *Heart Rhythm* 2013;10:255-263.
972. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest* 2002;110:381-388.
973. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-670.
974. Savastano S, Rordorf R, Vicentini A, Petracci B, Taravelli E, Castelletti S, et al. A comprehensive electrocardiographic, molecular, and echocardiographic study of Brugada syndrome: validation of the 2013 diagnostic criteria. *Heart Rhythm* 2014;11:1176-1183.
975. Richter S, Sarkozy A, Paparella G, Henkens S, Boussy T, Chierchia GB, et al. Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type

- pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. *Eur Heart J* 2010;31:1357-1364.
- 976.** Veltmann C, Papavassiliu T, Konrad T, Doesch C, Kuschky J, Streitner F, et al. Insights into the location of type I ECG in patients with Brugada syndrome: correlation of ECG and cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 2012;9:414-421.
- 977.** Adler A, Rosso R, Chorin E, Havakuk O, Antzelevitch C, Viskin S. Risk stratification in Brugada syndrome: clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. *Heart Rhythm* 2016;13:299-310.
- 978.** Hasdemir C, Payzin S, Kocabas U, Sahin H, Yildirim N, Alp A, et al. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm* 2015;12:1584-1594.
- 979.** Behr ER, Ben-Haim Y, Ackerman MJ, Krahn AD, Wilde AAM. Brugada syndrome and reduced right ventricular outflow tract conduction reserve: a final common pathway? *Eur Heart J* 2021;42:1073-1081.
- 980.** Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada syndrome registry. *Circulation* 2010;121:635-643.
- 981.** Amin AS, Meregalli PG, Bardai A, Wilde AAM, Tan HL. Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada syndrome. *Ann Intern Med* 2008;149:216-218.
- 982.** Adler A, Topaz G, Heller K, Zeltser D, Ohayon T, Rozovski U, et al. Fever-induced Brugada pattern: how common is it and what does it mean? *Heart Rhythm* 2013;10:1375-1382.
- 983.** Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-1347.
- 984.** Rizzo A, Borio G, Sieira J, Van Dooren S, Overeinder I, Bala G, et al. Ajmaline testing and the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2020;135:91-98.
- 985.** Poli S, Toniolo M, Maiani M, Zanuttini D, Rebellato L, Vendramin I, et al. Management of untreatable ventricular arrhythmias during pharmacologic challenges with sodium channel blockers for suspected Brugada syndrome. *Europace* 2018;20:234-242.
- 986.** Hasdemir C, Juang JJM, Kose S, Kocabas U, Orman MN, Payzin S, et al. Coexistence of atrioventricular accessory pathways and drug-induced type 1 Brugada pattern. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:1078-1092.
- 987.** Probst V, Wilde AAM, Barc J, Sacher F, Babuty D, Mabo P, et al. SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:552-557.
- 988.** Meregalli PG, Tan HL, Probst V, Koopmann TT, Tanck MW, Bhuiyan ZA, et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm* 2009;6:341-348.
- 989.** Ishikawa T, Kimoto H, Mishima H, Yamagata K, Ogata S, Aizawa Y, et al. Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2021;42:2854-2863.
- 990.** Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:577-583.
- 991.** McNamara DA, Goldberger JJ, Berendsen MA, Huffman MD. Implantable defibrillators versus medical therapy for cardiac channelopathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD011168.
- 992.** Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed Electrical stimulation preDICTive value) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:37-45.
- 993.** Dereci A, Yap S-C, Schinkel AFL. Meta-analysis of clinical outcome after implantable cardioverter defibrillator implantation in patients with Brugada syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:141-148.
- 994.** Conte G, Sieira J, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:879-888.
- 995.** Mascia G, Della Bona R, Ameri P, Canepa M, Porto I, Brignole M. Brugada syndrome and syncope: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:3334-3338.
- 996.** Subramanian M, Prabhu MA, Harikrishnan MS, Shekhar SS, Pai PG, Natarajan K. The utility of exercise testing in risk stratification of asymptomatic patients with type 1 Brugada pattern. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:677-683.
- 997.** Kubala M, Aïssou L, Traullé S, Gugenheim A-L, Hermida J-S. Use of implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome and suspected risk of ventricular arrhythmia. *Europace* 2012;14:898-902.
- 998.** Sakhi R, Assaf A, Theuns DAMJ, Verhagen JMA, Szili-Torok T, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome of insertable cardiac monitors in symptomatic patients with Brugada syndrome at low risk of sudden cardiac death. *Cardiology* 2020;145:413-420.
- 999.** Scrocco C, Ben-Haim Y, Devine B, Tome-Esteban M, Papadakis M, Sharma S, et al. Role of subcutaneous implantable loop recorder for the diagnosis of arrhythmias in Brugada syndrome: a United Kingdom single-center experience. *Heart Rhythm* 2022;19:70-78.
- 1000.** Sieira J, Brugada P. Brugada syndrome: defining the risk in asymptomatic patients. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016;5:164-169.
- 1001.** Nishizaki M, Sakurada H, Yamawake N, Ueda-Tatsumoto A, Hiraoka M. Low risk for arrhythmic events in asymptomatic patients with drug-induced type 1 ECG. Do patients with drug-induced Brugada type ECG have poor prognosis? (Con). *Circ J* 2010;74:2464-2473.
- 1002.** Conte G, de Asmundis C, Sieira J, Ciconte G, Di Giovanni G, Chierchia GB, et al. Prevalence and clinical impact of early repolarization pattern and QRS-fragmentation in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circ J* 2016;80:2109-2116.
- 1003.** Kataoka N, Mizumaki K, Nakatani Y, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tsujino Y, et al. Paced QRS fragmentation is associated with spontaneous ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016;13:1497-1503.
- 1004.** Probst V, Goronflot T, Anys S, Tixier R, Briand J, Berthome P, et al. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2021;42:1687-1695.
- 1005.** Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, Martin CA, Hunter RJ, Lim WY, et al. A primary prevention clinical risk score model for patients with Brugada syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:210-222.
- 1006.** Andorin A, Gourraud J-B, Mansourati J, Fouchard S, le Marec H, Maury P, et al. The QUIDAM study: hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. *Heart Rhythm* 2017;14:1147-1154.
- 1007.** Belhassen B, Rahkovich M, Michowitz Y, Glick A, Viskin S. Management of Brugada syndrome: thirty-three-year experience using electrophysiologically guided therapy with class 1A antiarrhythmic drugs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1393-1402.
- 1008.** Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:695-700.
- 1009.** Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, et al. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1976-1986.
- 1010.** Nademanee K, Haissaguerre M, Hocini M, Nogami A, Cheniti G, Duchateau J, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Circulation* 2019;140:1477-1490.
- 1011.** Nademanee K, Veerakul G, Chandanamatha P, Chaothawee L, Ariyachai-panich A, Jirasirojanakorn K, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011;123:1270-1279.
- 1012.** Zhang P, Tung R, Zhang Z, Sheng X, Liu Q, Jiang R, et al. Characterization of the epicardial substrate for catheter ablation of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016;13:2151-2158.
- 1013.** Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003;108:925-928.
- 1014.** Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1373-1381.
- 1015.** Pappone C, Brugada J, Vicedomini G, Ciconte G, Manguso F, Saviano M, et al. Electrical substrate elimination in 135 consecutive patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e005053.
- 1016.** Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, et al. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: a Japanese multicenter registry. *Circulation* 2017;135:2255-2270.
- 1017.** Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-2023.
- 1018.** Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman MM, Zeltser D, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1231-1238.
- 1019.** Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri HV, Potse M, Rosso R, et al. The early repolarization pattern: a consensus paper. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:470-477.
- 1020.** Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009;361:2529-2537.
- 1021.** Sinner MF, Reinhard W, Müller M, Beckmann B-M, Martens E, Perz S, et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med* 2010;7:e1000314.
- 1022.** Nunn LM, Bhar-Amato J, Lowe MD, Macfarlane PW, Rogers P, McKenna WJ, et al. Prevalence of J-point elevation in sudden arrhythmic death syndrome families. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:286-290.
- 1023.** Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, et al. Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:874-881.
- 1024.** Chauveau S, Janin A, Till M, Morel E, Chevalier P, Millat G. Early repolarization syndrome caused by de novo duplication of KCND3 detected by next-generation sequencing. *HeartRhythm Case Rep* 2017;3:574-578.
- 1025.** Takayama K, Ohno S, Ding W-G, Ashihara T, Fukumoto D, Wada Y, et al. A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2019;16:1698-1706.
- 1026.** Rosso R, Gliksn E, Belhassen B, Katz A, Halkin A, Steinvil A, et al. Distinguishing 'benign' from 'malignant early repolarization': the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm* 2012;9:225-229.

- 1027.** Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011;123:2666-2673.
- 1028.** Nademanee K, Veerakul G, Mower M, Likittanasombat K, Krittayapong R, Bhuripanyo K, et al. Defibrillator versus beta-blockers for unexplained Death in Thailand (DEBUT): a randomized clinical trial. *Circulation* 2003;107:2221-2226.
- 1029.** Brugada J, Brugada R, Brugada P. Pharmacological and device approach to therapy of inherited cardiac diseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death. *J Electrocardiol* 2000;33:41-47.
- 1030.** Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, Komiya N, Bernard A, Probst V, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:612-619.
- 1031.** Aizawa Y, Chinushi M, Hasegawa K, Naiki N, Horie M, Kaneko Y, et al. Electrical storm in idiopathic ventricular fibrillation is associated with early repolarization. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1015-1019.
- 1032.** Patocskaï B, Barajas-Martinez H, Hu D, Gurabi Z, Koncz I, Antzelevitch C. Cellular and ionic mechanisms underlying the effects of cilostazol, milrinone, and isoproterenol to suppress arrhythmogenesis in an experimental model of early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2016;13:1326-1334.
- 1033.** Nam G-B, Kim Y-H, Antzelevitch C. Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2078-2079.
- 1034.** Rodríguez-Capitán J, Fernández-Meseguer A, García-Pinilla JM, Calvo-Bonacho E, Jiménez-Navarro M, García-Margallo T, et al. Frequency of different electrocardiographic abnormalities in a large cohort of Spanish workers. *Europace* 2017;19:1855-1863.
- 1035.** Sun GZ, Ye N, Chen YT, Zhou Y, Li Z, Sun YX. Early repolarization pattern in the general population: prevalence and associated factors. *Int J Cardiol* 2017;230:614-618.
- 1036.** Wu SH, Lin XX, Cheng YJ, Qiang CC, Zhang J. Early repolarization pattern and risk for arrhythmia death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:645-650.
- 1037.** Malhi N, So PP, Cheung CC, Laksman ZWM, Healey JS, Chauhan VS, et al. Early repolarization pattern inheritance in the cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry (CASPER). *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1473-1479.
- 1038.** Sinner MF, Porthan K, Noseworthy PA, Havulinna AS, Tikkanen JT, Müller-Nurasyid M, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies of the electrocardiographic early repolarization pattern. *Heart Rhythm* 2012;9:1627-1634.
- 1039.** Adhikarla C, Boga M, Wood AD, Froelicher VF. Natural history of the electrocardiographic pattern of early repolarization in ambulatory patients. *Am J Cardiol* 2011;108:1831-1835.
- 1040.** Mahida S, Derval N, Sacher F, Leenhardt A, Deisenhofer I, Babuty D, et al. Role of electrophysiological studies in predicting risk of ventricular arrhythmia in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:151-159.
- 1041.** Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, Chinushi M, Furushima H, Horie M, et al. Dynamicity of the J-wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J-wave. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1948-1953.
- 1042.** Priori SG, Mazzanti A, Santiago DJ, Kukavica D, Trancuccio A, Kovacic JC. Precision medicine in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: JACC focus seminar 5/5. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2592-2612.
- 1043.** Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;116:1919-1936.
- 1044.** Kimura H, Zhou J, Kawamura M, Itoh H, Mizusawa Y, Ding W-G, et al. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:344-353.
- 1045.** Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69-74.
- 1046.** Krahn AD, Gollob M, Yee R, Gula LJ, Skanes AC, Walker BD, et al. Diagnosis of unexplained cardiac arrest: role of adrenaline and procainamide infusion. *Circulation* 2005;112:2228-2234.
- 1047.** Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009;119:2426-2434.
- 1048.** Leren IS, Saberniak J, Majid E, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with β 1-selective β -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2016;13:433-440.
- 1049.** Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, Lieve KVV, Franciosi S, Roston TM, et al. An international multicenter cohort study on β -blockers for the treatment of symptomatic children with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2022;145:333-344.
- 1050.** van der Werf C, Nederend I, Hofman N, van Geloven N, Ebink C, Frohn-Mulder IME, et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetration and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:748-756.
- 1051.** Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009;15:380-383.
- 1052.** Wang G, Zhao N, Zhong S, Wang Y, Li J. Safety and efficacy of flecainide for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16961.
- 1053.** van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2244-2254.
- 1054.** Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KVV, AlAhmari T, Roston TM, Wilde AA, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of β -blockade. *Heart Rhythm* 2016;13:609-613.
- 1055.** Roses-Noguer F, Jarman JWE, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2014;11:58-66.
- 1056.** De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, Bos JM, Abrams DJ, Berul CI, et al. Clinical management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: the role of left cardiac sympathetic denervation. *Circulation* 2015;131:2185-2193.
- 1057.** Roston TM, Jones K, Hawkins NM, Bos JM, Schwartz PJ, Perry F, et al. Implantable cardioverter defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a systematic review. *Heart Rhythm* 2018;15:1791-1799.
- 1058.** van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, et al. Implantable cardioverter defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* 2019;40:2953-2961.
- 1059.** Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512-1519.
- 1060.** Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, Priori SG, Kertesz NJ, Ro PS, et al. Efficacy of flecainide in the treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:759-766.
- 1061.** Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:802-812.
- 1062.** Thorsen K, Dam VS, Kjaer-Sorensen K, Pedersen LN, Skeberdis VA, Jurevicius J, et al. Loss-of-activity-mutation in the cardiac chloride-bicarbonate exchanger AE3 causes short QT syndrome. *Nat Commun* 2017;8:1696.
- 1063.** Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V, et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1300-1308.
- 1064.** Dhutia H, Malhotra A, Parpia S, Gabus V, Finocchiaro G, Mellor G, et al. The prevalence and significance of a short QT interval in 18 825 low-risk individuals including athletes. *Br J Sports Med* 2016;50:124-129.
- 1065.** Gallagher MM, Magliano G, Yap YG, Padula M, Morgia V, Postorino C, et al. Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest half centile in 12,012 apparently healthy persons. *Am J Cardiol* 2006;98:933-935.
- 1066.** Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, Reunanen A, Viitasalo M, Huikuri HV. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation* 2007;116:714-720.
- 1067.** Kobza R, Roos M, Niggli B, Abächerli R, Lupi GA, Frey F, et al. Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. *Heart Rhythm* 2009;6:652-657.
- 1068.** Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:587-595.
- 1069.** El-Battrawy I, Besler J, Lieve V, Schimpf R, Tülümen E, Rudic B, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome: clinical profile and outcome. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010073.
- 1070.** Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, Kostopoulou A, Marino M, Monteforte N, et al. Hydroquinidine prevents life-threatening arrhythmic events in patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3010-3015.
- 1071.** El-Battrawy I, Besler J, Li X, Lan H, Zhao Z, Lieve V, et al. Impact of antiarrhythmic drugs on the outcome of short QT syndrome. *Front Pharmacol* 2019;10:771.
- 1072.** Malik M. Drug-induced QT/QTc interval shortening: lessons from drug-induced QT/QTc prolongation. *Drug Saf* 2016;39:647-659.
- 1073.** Giustetto C, Scrocco C, Schimpf R, Maury P, Mazzanti A, Levetto M, et al. Usefulness of exercise test in the diagnosis of short QT syndrome. *Europace* 2015;17:628-634.
- 1074.** Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol* 2007;40:228-234.
- 1075.** Bun S-S, Maury P, Giustetto C, Deharo J-C. Electrical storm in short-QT syndrome successfully treated with Isoproterenol. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:1028-1030.
- 1076.** Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515-521.
- 1077.** Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJM, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2303-2311.
- 1078.** Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, Stein JI, Thilén U, Webb GD, Niwa K, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:657-665.
- 1079.** Linde C, Bongioni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018;20:1565-1565a0.

- 1080.** Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.
- 1081.** Silversides CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006;97:1206-1212.
- 1082.** Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1131-1141.
- 1083.** Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233-241.
- 1084.** Wang YC, Chen CH, Su HY, Yu MH. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:268-269.
- 1085.** Barnes EJ, Eben F, Patterson D. Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *BJOG* 2002;109:1406-1407.
- 1086.** Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, et al. Safety and efficacy of implantable cardioverter defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* 2013;77:1166-1170.
- 1087.** Abello M, Peinado R, Merino JL, Gnoatto M, Mateos M, Silvestre J, et al. Cardioverter defibrillator implantation in a pregnant woman guided with transesophageal echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1913-1914.
- 1088.** Hartz J, Clark BC, Ito S, Sherwin ED, Berul CI. Transvenous nonfluoroscopic pacemaker implantation during pregnancy guided by 3-dimensional electro-anatomic mapping. *HeartRhythm Case Rep* 2017;3:490-492.
- 1089.** Bauersachs J, König T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:827-843.
- 1090.** Duncker D, König T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Avoiding untimely implantable cardioverter/defibrillator implantation by intensified heart failure therapy optimization supported by the wearable cardioverter/defibrillator the PROLONG study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004512.
- 1091.** Duncker D, Westendorf R, Konrad T, Pfeffer T, Correia de Freitas CA, Pfister R, et al. Risk for life-threatening arrhythmia in newly diagnosed peripartum cardiomyopathy with low ejection fraction: a German multicentre analysis. *Clin Res Cardiol* 2017;106:582-589.
- 1092.** Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, Carvalho B, Joglar J, Mhyre JM, et al. Cardiac arrest in pregnancy: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1747-1773.
- 1093.** European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-3197.
- 1094.** Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS investigators. *Circulation* 1998;97:451-456.
- 1095.** Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, et al. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart* 2017;103:1374-1379.
- 1096.** Cheung CC, Lieve KV, Roston TM, van der Ree MH, Deyell MW, Andrade JG, et al. Pregnancy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:387-394.
- 1097.** Wu L, Liang E, Fan S, Zheng L, Hu F, Liu S, et al. Effect of pregnancy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;125:613-617.
- 1098.** Baucé B, Daliento L, Frigo G, Russo G, Nava A. Pregnancy in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;127:186-189.
- 1099.** Gandjbakhch E, Varlet E, Duthoit G, Fressart V, Charron P, Himbert C, et al. Pregnancy and newborn outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Int J Cardiol* 2018;258:172-178.
- 1100.** Rodríguez-Mañero M, Casado-Arroyo R, Sarkozy A, Leysen E, Sieira JA, Namdar M, et al. The clinical significance of pregnancy in Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:176-180.
- 1101.** Benito B, Berrueto A. Brugada syndrome and pregnancy: delving into the role of sex hormones in ion channelopathies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:165-167.
- 1102.** Ostrowska B, Kommata B, Malmberg H, Lundqvist CB. Arrhythmias in pregnancy. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford University Press; 2022, p2868-2870.
- 1103.** Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121:1465-1473.
- 1104.** Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:2671-2679.
- 1105.** Driver K, Chisholm CA, Darby AE, Malhotra R, Dimarco JP, Ferguson JD. Catheter ablation of arrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:698-702.
- 1106.** Wang Z, Chen YW, Jiang YH, Sun LP, Chen XJ, Tao HL, et al. Electrophysiological characteristics and therapeutic efficacy of radiofrequency ablation of focal atrial tachycardia originating from the right atrial appendage during pregnancy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020;48:859-865.
- 1107.** Tuzcu V, Kilinc OU. Implantable cardioverter defibrillator implantation without using fluoroscopy in a pregnant patient. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:e265-266.
- 1108.** Fröhlich GM, Holzmeister J, Hübner M, Hübner S, Wolfrum M, Enseleit F, et al. Prophylactic implantable cardioverter defibrillator treatment in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation. *Heart* 2013;99:1158-1165.
- 1109.** Sandner SE, Wieselthaler G, Zuckermann A, Taghavi S, Schmidinger H, Pacher R, et al. Survival benefit of the implantable cardioverter defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. *Circulation* 2001;104:1171-1176.
- 1110.** Algalarrondo V, Perault R, Bories M-C, Narayanan K, Garcia R, Combes N, et al. Prophylactic implantable cardioverter defibrillators for primary prevention: From implantation to heart transplantation. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:758-765.
- 1111.** Cantero-Pérez EM, Sobrino-Márquez JM, Grande-Trillo A, Lage-Gallé E, Rangel-Sousa D, Esteve-Ruiz IM, et al. Implantable cardioverter defibrillator for primary prevention in patients with severe ventricular dysfunction awaiting heart transplantation. *Transplant Proc* 2013;45:3659-3661.
- 1112.** Pezawas T, Grimm M, Ristl R, Kivaranovic D, Moser FT, Laufer G, et al. Primary preventive cardioverter defibrillator implantation (Pro-ICD) in patients awaiting heart transplantation. A prospective, randomized, controlled 12-year follow-up study. *Transpl Int* 2015;28:34-41.
- 1113.** Kao AC, Krause SW, Handa R, Karia D, Reyes G, Bianco NR, et al. Wearable defibrillator use in heart failure (WIF): results of a prospective registry. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:123.
- 1114.** Alba AC, Foroutan F, Hing NKVNF, Fan CPS, Manlhiot C, Ross HJ. Incidence and predictors of sudden cardiac death after heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 2018;32:e13206.
- 1115.** Vakil K, Taimeh Z, Sharma A, Abidi KS, Colvin M, Luepker R, et al. Incidence, predictors, and temporal trends of sudden cardiac death after heart transplantation. *Heart Rhythm* 2014;11:1684-1690.
- 1116.** Alba AC, Fan C-PS, Manlhiot C, Dipchand AI, Stehlik J, Ross HJ. The evolving risk of sudden cardiac death after heart transplant. An analysis of the ISHLT thoracic transplant registry. *Clin Transplant* 2019;33:e13490.
- 1117.** Eskander MA, Adler E, Hoffmayer KS. Arrhythmias and sudden cardiac death in post-cardiac transplant patients. *Curr Opin Cardiol* 2020;35:308-311.
- 1118.** Tsai VW, Cooper J, Garan H, Natale A, Ptaszek LM, Ellinor PT, et al. The efficacy of implantable cardioverter defibrillators in heart transplant recipients: results from a multicentre registry. *Circ Heart Fail* 2009;2:197-201.
- 1119.** Klein HU, Melntendorf U. Bridging a temporary high risk of sudden arrhythmic death. Experience with the wearable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:353-367.
- 1120.** Corrado D, Zorzi A. Sudden death in athletes. *Int J Cardiol* 2017;237:67-70.
- 1121.** Rajan D, Garcia R, Svane J, Tfelt-Hansen J. Risk of sports-related sudden cardiac death in women. *Eur Heart J* 2021;43:1198-1206.
- 1122.** Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;339:364-369.
- 1123.** Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G, Gati S, Beasley I, Clift P, et al. Outcomes of cardiac screening in adolescent soccer players. *N Engl J Med* 2018;379:524-534.
- 1124.** Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:516-524.
- 1125.** Corrado D, Schimid C, Basso C, Borjesson M, Schiavon M, Pelliccia A, et al. Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *Eur Heart J* 2011;32:934-944.
- 1126.** Baggish AL, Hutter AM, Wang F, Yared K, Weiner RB, Kupperman E, et al. Cardiovascular screening in college athletes with and without electrocardiography: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2010;152:269-275.
- 1127.** Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006;296:1593-1601.
- 1128.** Sharma S, Estes NAM, Vetter VL, Corrado D. Clinical decisions. Cardiac screening before participation in sports. *N Engl J Med* 2013;369:2049-2053.
- 1129.** Sarto P, Zorzi A, Merlo L, Vessella T, Pegoraro C, Giorgiano F, et al. Serial versus single cardiovascular screening of adolescent athletes. *Circulation* 2021;143:1729-1731.
- 1130.** Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, Rogowski O, Halkin A, Galily Y, et al. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death proven fact or wishful thinking? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1291-1296.
- 1131.** Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, et al.

LINEE GUIDA ESC 2022 ARITMIE VENTRICOLARI E PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010;31:243-259.

1132. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *Eur Heart J* 2018;39:1466-1480.

1133. Crescenzi C, Zorzi A, Vessella T, Martino A, Panattoni G, Cipriani A, et al. Predictors of left ventricular scar using cardiac magnetic resonance in athletes with apparently idiopathic ventricular arrhythmias. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018206.

1134. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.

1135. Rizzo M, Spataro A, Cecchetelli C, Quaranta F, Livrieri S, Sperandii F, et al. Structural cardiac disease diagnosed by echocardiography in asymptomatic young male soccer players: implications for pre-participation screening. *Br J Sports Med* 2012;46:371-373.

1136. Heidbuchel H, Arbelo E, D'Ascenzi F, Borjesson M, Boveda S, Castelletti S, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part 2: ventricular arrhythmias, channelopathies, and implantable defibrillators. *Europace* 2021;23:147-148.

1137. Drezner JA, Peterson DF, Siebert DM, Thomas LC, Lopez-Anderson M, Suchsland MZ, et al. Survival after exercise-related sudden cardiac arrest in young athletes: can we do better? *Sports Health* 2019;11:91-98.

1138. Drezner JA, Rogers KJ, Horneff JG. Automated external defibrillator use at NCAA Division II and III universities. *Br J Sports Med* 2011;45:1174-1178.

1139. Borjesson M, Serratos L, Carre F, Corrado D, Drezner J, Dugmore DL, et al. Consensus document regarding cardiovascular safety at sports arenas: position stand from the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), section of Sports Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:2119-2124.

1140. Drezner JA, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, Harmon KG, Prosis S, et al. Electrocardiographic Screening in National Collegiate Athletic Association Athletes. *Am J Cardiol* 2016;118:754-759.

1141. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1397-1406.

1142. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-795.

1143. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Pappone A, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation* 2014;130:811-819.

1144. Obeyesekere MN, Leong-Sit P, Massel D, Manlucu J, Modi S, Krahn AD, et al. Risk of arrhythmia and sudden death in patients with asymptomatic preexcitation: a met analysis. *Circulation* 2012;125:2308-2315.

1145. Heidbuchel H, Adami PE, Antz M, Braunschweig F, Delise P, Scherr D, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions: part 1: supraventricular arrhythmias. A position statement of the Section of Sports Cardiology and Exercise from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Heart Rhythm Association (EHRA), both associations of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020;28:1539-1551.

1146. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1803-1811.

1147. Perry JC, Garson A. Supraventricular tachycardia due to Wolff-Parkinson-White syndrome in children: early disappearance and late recurrence. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1215-1220.

1148. Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES), Heart Rhythm Society (HRS), American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA), American Academy of Pediatrics (AAP), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), et al. PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS). *Heart Rhythm* 2012;9:1006-1024.

1149. Barsheshet A, Moss AJ, Huang DT, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. Applicability of a risk score for prediction of the long-term (8-year) benefit of the implantable cardioverter defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2075-2079.

1150. Expósito V, Rodríguez-Mañero M, González-Enríquez S, Arias MA, Sánchez-Gómez JM, Andrés La Huerta A, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator in elderly patients: results of a Spanish multicentre study. *Europace* 2016;18:1203-1210.

1151. Alhakak A, Østergaard L, Butt JH, Vinther M, Philbert BT, Jacobsen PK, et al. Cause-specific death and risk factors of one-year mortality after implantable cardioverter defibrillator implantation: a nationwide study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:39-49.

1152. Poupin P, Bouleti C, Degand B, Paccalin M, Le Gal F, Bureau M-L, et al. Prognostic value of Charlson Comorbidity Index in the elderly with a cardioverter defibrillator implantation. *Int J Cardiol* 2020;314:64-69.

1153. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:4-13.

1154. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948-957.

1155. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252-263.