

Il defibrillatore sottocutaneo nella pratica clinica

Federico Migliore^{1*}, Giulia Mattesi^{1*}, Alessandro Zorzi¹, Stefano Viani², Maria Grazia Bongiorno²,
Pietro Francia³, Antonio Curcio⁴, Igor Diemberger⁵, Emanuele Bertaglia¹

¹Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università degli Studi, Padova

²U.O. Malattie Cardiovascolari 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

³U.O.C. Cardiologia, Sapienza Università di Roma, A.O. Sant'Andrea, Roma

⁴U.O. Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi Magna Graecia, Campus di Germaneto, Catanzaro

⁵Istituto di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale, Università degli Studi, Bologna

Overcoming lead-related complications, the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (S-ICD) represents the greatest advancement in the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Due to the absence of leads within the body, the S-ICD requires an innovative approach for sensing of subcutaneous signals and defibrillation. The aim of this review is to analyze the current evidence regarding patient selection, technical aspects such as the implant technique, programming and follow-up, as well as complications and troubleshooting of this innovative technology.

Key words. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator; Sudden cardiac death.

G Ital Cardiol 2019;20(11):641-650

INTRODUZIONE

La patologia cardiaca, e primariamente quella coronarica (80% dei casi), rappresenta la principale causa di morte improvvisa¹. In ambito extraospedaliero, l'arresto cardiaco è dovuto nella maggior parte dei casi a tachiaritmie ventricolari (altresì note come ritmi defibrillabili), quali la tachicardia ventricolare o la fibrillazione ventricolare (FV), mentre l'asistolica o l'attività elettrica senza polso (ritmi non defibrillabili) sono meno frequenti².

Vi è ormai solida evidenza scientifica di come il defibrillatore impiantabile (ICD) rappresenti la strategia terapeutica più efficace nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa, sia nei pazienti che hanno già presentato un arresto cardiaco (prevenzione secondaria), sia nei pazienti ad alto rischio a causa di una funzione di pompa ventricolare depressa o condizioni pro-aritmiche, come cardiomiopatie e canalopatie³. Per tale motivo, l'ICD risulta essere attualmente il *gold standard* nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa.

Lo sviluppo di un defibrillatore impiantabile totalmente sottocutaneo (S-ICD) rappresenta il maggior avanzamento in questo campo. Questa rassegna si pone l'obiettivo di affrontare le indicazioni, la selezione del paziente e le principali caratteristiche tecniche di S-ICD.

LIMITI DEL DEFIBRILLATORE TRADIZIONALE

Failure dell'elettrocatteter

Gli elettrocatteteri transvenosi sono associati a complicanze quali failure, shock inappropriati ed infezioni. Numerosi studi hanno dimostrato come pazienti giovani vivano più a lungo dell'elettrocatteter del defibrillatore transvenoso (TV-ICD)⁴⁻⁶. I tassi di failure dell'elettrocatteter, prevalentemente rappresentati da una perdita dell'isolamento, raggiungono il 20% a 10 anni, con variazioni che dipendono dalle caratteristiche costruttive e dalle tecniche di impianto del catteter stesso, ma interessando comunque tanto i nuovi quanto i precedenti modelli di dispositivo⁷. I fenomeni di failure sono da attribuirsi al continuo stress meccanico cui l'elettrocatteter è sottoposto, che ha inizio a partire dal momento dell'impianto stesso, e che si perpetua per il movimento dell'articolazione della spalla (essendo l'elettrocatteter fissato al muscolo pettorale ed aggettante nel sistema vascolare a livello della vena succlavia) e per il movimento in prossimità della valvola tricuspide che incorre ad ogni sistole cardiaca. Poiché la perdita dell'isolamento dell'elettrocatteter dovuta al continuo stress meccanico è tempo-dipendente, la failure dell'elettrocatteter costituisce un problema più comune nei pazienti giovani e con migliore funzione di pompa ventricolare in conseguenza della loro maggiore aspettativa di vita. Una maggiore attività fisica, propria dei pazienti più giovani, ed una anatomia più limitata, come nelle pazienti di sesso femminile, possono rappresentare cause ulteriori di stress meccanico: ciò spiega il motivo per il quale tali categorie di pazienti appaiano essere le più suscettibili a questo tipo di complicanza⁵. Infine, non sorprende che l'impianto di più elettrocatteteri intravascolari rappresenti un ulteriore fattore di rischio per failure dell'elettrocatteter⁵. Dall'altro lato, la stessa presenza dell'elettrocatteter attraverso la valvola tricuspide può causare la dilatazione dell'anulus tricuspideale e portare ad insufficienza tricuspideale significativa che, a sua volta, può compromettere la resin-

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 31.01.2019; nuova stesura 15.04.2019; accettato 29.04.2019.

*Questi autori hanno contribuito in egual misura alla stesura del manoscritto.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Federico Migliore Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare,
Università degli Studi, Via Giustiniani 2, 35121 Padova
e-mail: federico.migliore@libero.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. Il defibrillatore sottocutaneo (S-ICD) si propone come nuova opzione terapeutica nella prevenzione della morte improvvisa e nel trattamento delle aritmie ventricolari, superando le complicanze legate agli elettrocateri tipicamente associate al dispositivo transvenoso, con sicurezza ed efficacia sovrapponibili a quest'ultimo come dimostrato da recenti studi multicentrici prospettici.

Aspetti controversi. In ragione della posizione interamente sottocutanea, S-ICD necessita di algoritmi estremamente sofisticati per poter discriminare la morfologia dei complessi QRS e onda T, così da prevenire i fenomeni di oversensing, che rappresentano la causa più frequente di shock inappropriati. Inoltre, uno dei principali limiti di S-ICD risiede nella sua incapacità di fornire pacing ed erogare terapia antitachicardica, che rappresenta una possibile terapia "senza dolore" efficace nell'interrompere tachicardie ventricolari monomorfe in pazienti affetti da patologie cardiache strutturali.

Prospettive. Basandosi sulle attuali esperienze cliniche ed evidenze scientifiche, S-ICD è da considerarsi come prima scelta rispetto al defibrillatore tradizionale in determinati pazienti, in particolari in soggetti con lunga aspettativa di vita, in prevenzione primaria, ad elevato rischio infettivo (diabete, insufficienza renale, pregressa infezione) e con accessi vascolari difficoltosi, purché non vi sia necessità attuale di pacing o di resincronizzazione cardiaca. L'evoluzione di aspetti tecnici, quali aggiornamenti del dispositivo S-ICD e della sua programmazione, l'associazione con dispositivi capaci di fornire una funzione di pacing (*leadless pacemaker*), una maggior esperienza nelle procedure di impianto e nella selezione dei pazienti, potranno estendere le indicazioni all'impianto, aumentarne l'efficacia e ridurre ulteriormente eventuali complicanze.

cronizzazione cardiaca⁸ o pregiudicare il potenziale impianto di dispositivi di assistenza meccanica in futuro. In caso di failure dell'elettrocater la scelta che si prospetta al paziente è quella di sottoporsi ad una procedura di estrazione non scevra da rischi (incidenza di complicanze maggiori intraospedaliere 1.7%⁹) o di abbandonare il catetere malfunzionante, rappresentando così una potenziale fonte di infezione¹⁰.

Infezione del dispositivo

Altro aspetto di grande rilevanza riguarda le problematiche infettive connesse agli elettrocateri transvenosi. Le infezioni dei dispositivi cardiaci elettronici impiantabili (CIED) sono prevalentemente dovute alla contaminazione che avviene durante la procedura di impianto, e la maggioranza sono causate da batteri Gram-positivi tipo stafilococco. Esse sono

rappresentate prevalentemente da infezioni di tasca (60%), ma la sede intravenosa dell'elettrocater può trasformare delle infezioni locali in batteriemie sistemiche ed endocarditi. Si tratta di una complicanza grave e potenzialmente letale¹¹. La gestione delle infezioni dei CIED varia a seconda della presentazione clinica, ma nella maggior parte di casi richiede l'ospedalizzazione del paziente e l'estrazione del dispositivo. Quest'ultima risulta una procedura complessa e ad alto rischio proprio per la sede intravascolare dei cateteri: la reazione da parte dell'organismo a corpi estranei (fenomeni di trombosì, fibrosi, aderenza) si associa a potenziali rischi di perforazione dell'asse vascolare, danno a carico delle valvole, perforazione cardiaca e morte^{12,13}. È stato stimato che il tasso di infezioni dei CIED si attesti allo 0.5% al primo impianto e raggiunga l'1-7% al secondo intervento^{11,14-17}. Uno studio statunitense¹⁸ ha riportato come ad un aumento del 12% degli impianti di CIED dal 2004 al 2006 sia corrisposto un incremento del 57% delle infezioni dei CIED nello stesso periodo.

La stima del rischio infettivo assume importanza fondamentale nella scelta tra il dispositivo transvenoso e quello sottocutaneo. A tale proposito, è da sottolineare la forte divergenza tra le linee guida della Società Europea di cardiologia (ESC) pubblicate in agosto 2015¹⁹ e le raccomandazioni successivamente pubblicate dall'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e dalla Heart Rhythm Society (HRS)²⁰ relative ai pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa: se le linee guida europee indicano l'impianto di S-ICD in classe IIb per quei pazienti nei quali un maggior rischio infettivo preclude l'opzione di un TV-ICD, le successive conferme provenienti dalla letteratura^{21,22} hanno fatto sì che la stessa categoria di pazienti ricevesse indicazione all'impianto di S-ICD con classe I dalle linee guida americane. La stima del rischio di infezione di CIED si basa sulla valutazione di fattori di rischio che possono essere categorizzati in fattori di rischio legati al paziente (presenza di comorbidità, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, diabete, febbre nelle 24h antecedenti l'impianto, terapia anticoagulante, uso di corticosteroidi), fattori di rischio legati al dispositivo (revisione o upgrading, uso di più di due elettrocateri, necessità di revisione precoce della tasca) e fattori di rischio legati alla procedura (durata della procedura, uso di pacemaker temporaneo prima dell'impianto, reintervento precoce, ematoma post-procedurale)^{12,23,24}. Nel Valley Health Study²³ è stato proposto uno score composito basato su 7 fattori di rischio (precoce revisione di tasca, sesso maschile, diabete, procedura di upgrading, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 ml/min) per la stratificazione del rischio infettivo. Nello studio si dimostrava come il rischio di infezioni a 6 mesi variasse dall'1% all'11% a seconda del numero dei fattori di rischio.

Ruolo del defibrillatore sottocutaneo nel ridurre le complicanze

L'elettrocater di S-ICD è localizzato in posizione sottocutanea al di fuori della cassa toracica ed è stato sviluppato per ridurre le complicanze legate all'elettrocater transvenoso e alle infezioni endovascolari. I risultati di una recente metanalisi che ha messo a confronto S-ICD e TV-ICD ha confermato che i pazienti con S-ICD presentavano meno complicanze legate all'elettrocater²⁵. Contrariamente a quanto ci si poteva attendere, invece, non è stata riscontrata una differenza significativa nel tasso di infezioni tra i due dispositivi. Infine,

l'incidenza di shock inappropriati è risultata sostanzialmente sovrapponibile nei due tipi di dispositivi anche se con meccanismi diversi: nel TV-ICD erano prevalentemente legati al riconoscimento di aritmie sopraventricolari, nel S-ICD al doppio conteggio dell'onda T. È da sottolineare che se TV-ICD è associato ad un'incidenza di eventi avversi che si è ormai stabilizzata, la letteratura su S-ICD^{26,27} fornisce risultati in continuo miglioramento rispetto alle prime esperienze, grazie all'evoluzione in termini di sviluppo tecnologico, tecniche di impianto e anestesio-logiche ed alla migliore comprensione del ruolo che una scelta appropriata del paziente riveste nel beneficio che può derivare dall'impianto di S-ICD.

CARATTERISTICHE DEL DEFIBRILLATORE SOTTOCUTANEO

S-ICD è costituito da una cassa che viene posizionata in regione medio-ascellare e da un elettrocatteter da defibrillazione che viene tunnellizzato in sede parasternale prevalentemente sinistra o, in casi selezionati, destra. Il coil da defibrillazione è compreso tra due elettrodi di sensing mentre la cassa funge da terzo elettrodo, servendo sia da componente indispensabile del sistema di defibrillazione sia come elettrodo di sensing alternativo. I due elettrodi lungo lo sterno e la cassa forniscono tre possibili vettori di sensing (Figura 1). Di conseguenza, S-ICD è in grado di leggere il segnale come un ECG di superficie che viene interpretato mediante algoritmi estremamente sofisticati sia per poter distinguere in maniera corretta i complessi QRS dall'onda T, sia per poter discriminare le aritmie sopraventricolari da quelle ventricolari, sia infine per poter riconoscere l'eventuale rumore da potenziali muscolari. Per verificare l'e-

leggibilità di un paziente all'impianto di S-ICD vi è bisogno di uno screening pre-impianto che verifichi come la traccia elettrocardiografica sia di qualità sufficiente. Quest'ultimo è ormai un processo automatico, eseguito dal programmatore posizionando gli elettrodi così da simulare la posizione degli elettrodi del catetere di defibrillazione e della cassa (Figura 2). Dopo l'impianto, il dispositivo sceglierà automaticamente il vettore di sensing ottimale nel distinguere il complesso QRS dall'onda T. La capacità di discriminare correttamente le varie onde elettrocardiografiche può essere inficiata da anomalie coesistenti che riguardano l'onda P, il complesso QRS e l'onda T, quali ingrandimento atriale, ischemia miocardica, blocchi di branca o anomalie della depolarizzazione, così come da varianti anatomiche o cambi posturali, che possono alterare il rapporto tra la posizione del cuore e degli elettrodi di sensing.

QUALE PAZIENTE PUÒ BENEFICIARE DEL DEFIBRILLATORE SOTTOCUTANEO?

Gli studi attualmente disponibili hanno dimostrato che l'efficacia di S-ICD è paragonabile a quella del dispositivo transvenoso. La Tabella 1 riporta una sintesi dei principali studi su S-ICD^{26,28-33}.

Le linee guida ESC¹⁹ hanno sancito l'inclusione di S-ICD nella terapia delle aritmie ventricolari e nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa. Il suo utilizzo viene infatti raccomandato (classe IIa) in tutti i pazienti che possiedono un'indicazione all'ICD e che non necessitano di stimolazione anti-bradicardica, terapia di resincronizzazione cardiaca o stimolazione anti-tachicardica (ATP). S-ICD ha ricevuto inoltre una raccomandazione di classe IIb per quei pazienti nei quali

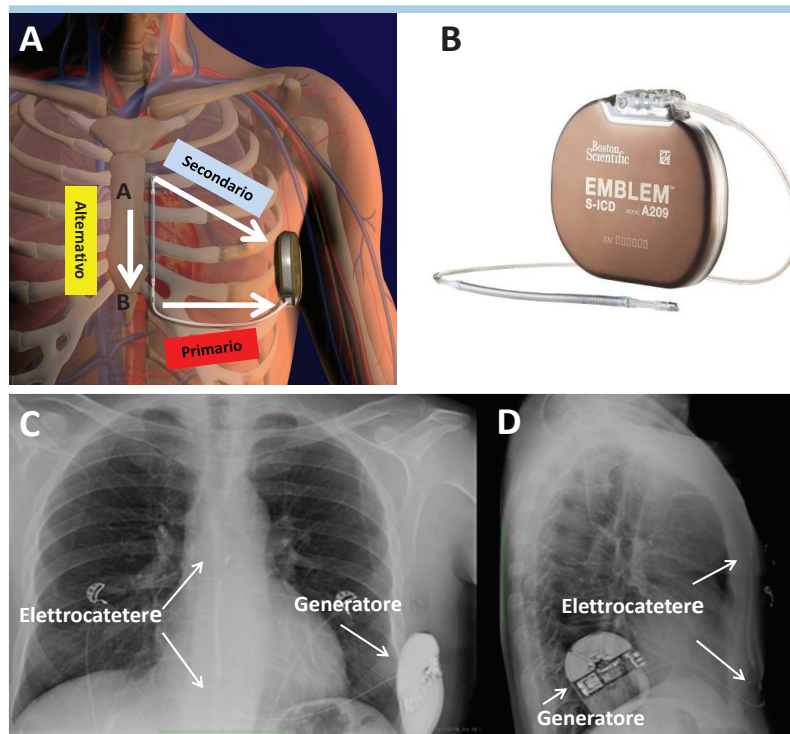


Figura 1. Vettori di sensing del defibrillatore sottocutaneo (A). Modello di defibrillatore sottocutaneo A-2019 (B). Rx torace di un paziente portatore di cardioverter-defibrillatore impiantabile: proiezione postero-anteriore (C) e proiezione latero-laterale (D).

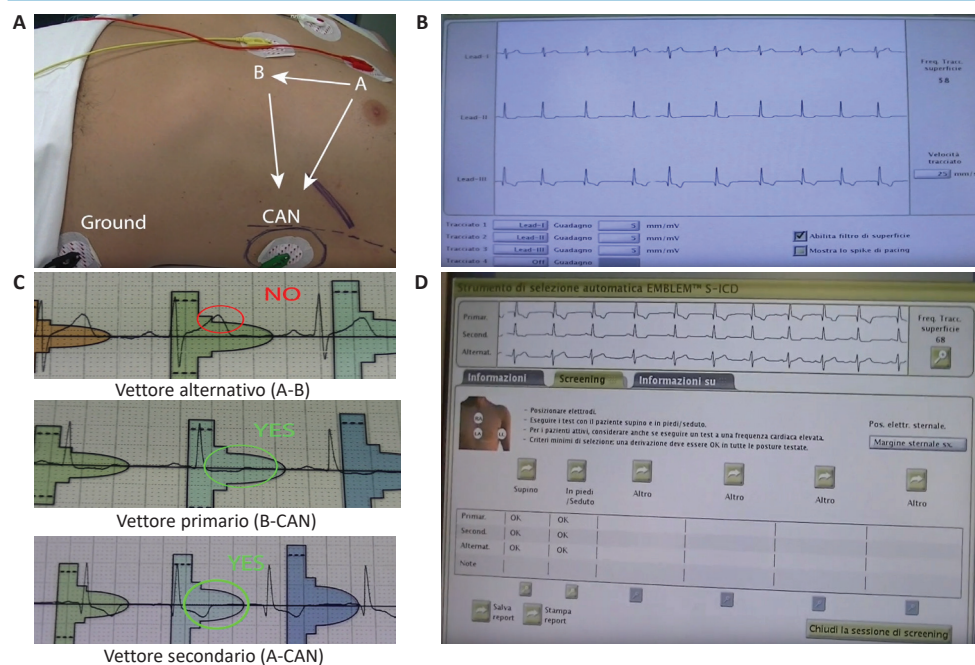


Figura 2. Esempio di screening manuale e automatico. Posizione degli elettrodi sul paziente per simulare i vettori di sensing del defibrillatore sottocutaneo (A). Segnale elettrocardiografico nelle derivazioni (B). Esempio di vettore di sensing primario e secondario idonei e alternativo non idoneo (notare come l'onda T fuoriesce dal template) (C). Screening pre-impianto automatico (D).

Tabella 1. Principali studi sul defibrillatore sottocutaneo.

	Gold et al. ²⁸ , 2017	Boersma et al. ²⁶ , 2017	Brouwer et al. ²⁹ , 2016	Kobe et al. ³⁰ , 2013	Weiss et al. ³¹ , 2013	Jarman e Todd ³² , 2013	Olde Nordkamp et al. ³³ , 2012
Tipo di studio	Multicentrico prospettico	Multicentrico prospettico/retrospettivo	Multicentrico retrospettivo	Multicentrico prospettico	Multicentrico prospettico	Multicentrico retrospettivo	Multicentrico retrospettivo
N. pazienti	1637	985	140	69	321	111	118
Età (anni)	52 ± 15	48	41 (26-52)	46 ± 16	52 ± 16	33 (10-87)	50 ± 14
Follow-up	30 giorni	3.1 ± 1.5 anni	5 anni	217 ± 138 giorni	330 (17-715) giorni	13 ± 7 mesi	18 ± 7 mesi
Efficacia nell'interruzione di FV indotta	98.7%	99.5%	1 DFT failure	95.5%	100%	100%	100%
Efficacia nell'interruzione di TV/FV spontanea	ND	97.4%	ND	100%	97%	100%	98%
Infezione o erosione cutanea (n)	19	41	5	1	6	11	9
Shock inappropriati	0.2%	11.7%	21.3%	7.2%	13.1%	15.3%	12.7%
Causa più frequente di shock inappropriati	Oversensing di segnali cardiaci	Oversensing di segnali cardiaci	Oversensing di segnali cardiaci	Oversensing di segnali cardiaci	Oversensing di segnali cardiaci	Oversensing di segnali cardiaci	Oversensing di segnali cardiaci
N. pazienti deceduti	14	48	2	1	8	1	2

DFT, test di defibrillazione; FV, fibrillazione ventricolare; ND, non disponibile; TV, tachicardia ventricolare.

la difficoltà di accesso venoso o un maggiore rischio infettivo precludono l'impianto di un TV-ICD, oltre che per quei pazienti giovani che impiantano un ICD in prevenzione primaria della morte improvvisa.

Se le linee guida europee hanno stabilito formalmente l'utilizzo di S-ICD nella terapia delle aritmie ventricolari e nella prevenzione della morte improvvisa, le più recenti linee guida americane hanno espanso le sue indicazioni tenendo conto

delle evidenze più recenti²⁰. In particolare, raccomandano l'utilizzo di S-ICD nei soggetti con problemi di accessi vascolari (classe I). Difficoltà nell'ottenimento di un accesso venoso possono prolungare le procedure di impianto o, persino, non consentirle; esse si incontrano più frequentemente in pazienti affetti da insufficienza renale avanzata, che presentano accessi venosi limitati. Un recente studio ha dimostrato che l'utilizzo di S-ICD in una popolazione affetta da insufficienza renale avanzata non è associato ad un aumentato rischio di complicanze o shock inappropriati. Il dispositivo transcutaneo è considerato preferibile anche nei pazienti a elevato rischio infettivo, come ad esempio quelli con precedenti infezioni del dispositivo che hanno richiesto l'espanto del device stesso³⁴, insufficienza renale grave, immunodepressi o nei pazienti affetti da diabete mellito (classe I). Più in generale, le linee guida americane suggeriscono di valutare l'impianto di un S-ICD rispetto ad un dispositivo condizionale per tutti i pazienti che non presentano necessità di pacing (classe IIa).

Nella pratica clinica, al di fuori della quota minoritaria di pazienti con accessi venosi difficoltosi o ad alto rischio infettivo, S-ICD dovrebbe essere preso in considerazione particolarmente nei giovani pazienti con anamnesi negativa per tachicardia ventricolare sostenuta (potenzialmente trattabile con ATP) e che non necessitano di stimolazione anti-bradicardia. Infatti, sebbene sia riconosciuto come in questo gruppo di pazienti vengano salvate molte vite dall'impianto del defibrillatore in prevenzione primaria, una quota consistente di questi soggetti non sperimenterà mai alcun episodio di aritmia pericolosa nella propria vita. D'altra parte, come già discusso, i tassi di complicanze legate all'elettrocatteter e al TV-ICD sono ben riconosciuti e raggiungono valori del 2-4%/anno nei pazienti con cardiomiopatie³⁵. In tale scenario, pazienti giovani affetti da cardiomiopatie e canalopatie rappresentano candidati ideali per l'impianto di S-ICD³⁶.

LIMITI DEL DEFIBRILLATORE SOTTOCUTANEO

Come si evince da quanto discusso sino ad ora, la selezione del paziente gioca un ruolo fondamentale nella pratica clinica associata alla scelta di tale dispositivo, e si basa su uno scrupoloso screening pre-impianto, che valuti attentamente la morfologia dei complessi QRS e dell'onda T, così da prevenire il fenomeno dell'oversensing³⁷. Elementi predittivi del mancato superamento dello screening pre-impianto, specialmente in pazienti giovani, sono un QRS largo, un intervallo QT allungato ed un'ampiezza dell'onda R ridotta rispetto all'onda T (rapporto R:T)^{33,38,39}, le quali sono anomalie della ripolarizzazione ventricolare che si ritrovano frequentemente nei pazienti affetti da cardiomiopatie e canalopatie⁴⁰⁻⁴².

La maggior limitazione di S-ICD deriva dal fatto che non fornisce pacing permanente né è capace di erogare ATP, che si propone come possibile terapia "senza dolore" efficace nell'interrompere tachicardie ventricolari monomorfe in pazienti con patologie strutturali del cuore, incluse le cardiomiopatie non ischemiche.

Le linee guida americane²⁰ controindicano (classe III) l'impianto di S-ICD in pazienti con chiara indicazione a pacing o resincronizzazione cardiaca o per i quali sia richiesta funzione anti-tachicardia per l'interruzione di tachicardie ventricolari monomorfe, non essendo tali funzioni erogabili dal dispositivo sottocutaneo. Pertanto, pazienti che presentano una malattia del nodo del seno o del nodo atrioventricolare

hanno indicazione ad un TV-ICD; così come pazienti con una dissincronia ventricolare significativa dovuta ad un blocco di branca sinistra con frazione di eiezione $\leq 35\%$, che dovrebbero ricevere un dispositivo di resincronizzazione.

Quando una indicazione al pacing è presente al momento dell'impianto, non vi sono dubbi nello scegliere un dispositivo transvenoso rispetto ad uno sottocutaneo. Più difficile è, invece, predire chi, in un futuro, avrà necessità di pacing, di terapia di resincronizzazione cardiaca o ATP. In generale, se al momento dell'impianto il paziente non necessita di stimolazione, la probabilità che tale necessità si presenti in futuro è bassa, pari a 1-2%/anno⁴³. Analogamente, Botto et al.⁴⁴ hanno messo in luce come la necessità di upgrading del defibrillatore con impianto di dispositivo per resincronizzazione sia estremamente rara (0.3% ad 1 anno). Bisogna inoltre considerare che il pacing, quando non necessario, può risultare anche dannoso: infatti, una stimolazione ventricolare inappropriata può aumentare il rischio di aritmie⁴⁵. Infine, l'impianto di un TV-ICD piuttosto che di S-ICD al solo fine di consentire una maggiore titolazione della terapia betabloccante (che riducendo la frequenza cardiaca potrebbe fare emergere la necessità di un pacing atriale) è controindicato dalle linee guida⁴⁶. Vi sono però alcuni gruppi di pazienti in cui l'impianto di un TV-ICD rispetto ad un S-ICD sembra preferibile: per esempio quelli con classe New York Heart Association (NYHA) III/IV ed una durata aumentata del QRS⁴⁷ o quelli con blocco atrioventricolare di primo grado perché potrebbero sviluppare nel tempo blocchi di grado più avanzato⁴⁸.

La problematica inerente la necessità di ATP è, invece, assai più complessa. In effetti, i pazienti con indicazioni al defibrillatore per pregresse tachicardie ventricolari monomorfe ricevono di norma un TV-ICD capace di erogare ATP così da evitare gli shock. Tuttavia, quanto rilevante sia la possibilità del TV-ICD di erogare ATP in pazienti senza storia di tachicardie ventricolari monomorfe rimane una questione controversa. Basandosi su dati dello studio SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)⁴⁹, la quota di pazienti che vanno incontro a tachicardie ventricolari monomorfe che vengono interrotte dall'ATP è inferiore al 2%/anno (percentuale inferiore al tasso potenziale di failure del catetere transvenoso)⁵⁰. Peraltro, ci si potrebbe domandare non tanto se l'ATP abbia la capacità di interrompere le tachicardie ventricolari sostenute, ma se l'interruzione di queste aritmie (specialmente quelle con frequenza cardiaca più bassa) migliori la prognosi. Lo studio MADIT-RIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy), confrontando diverse tipologie di programmazione del TV-ICD, ha infatti dimostrato come ritardando l'intervento del defibrillatore, o impostandolo solo per elevate frequenze, si ottenga addirittura un beneficio in termini di mortalità⁵¹. Nel follow-up a lungo termine del registro EFFORTLESS (Boston Scientific Post Market S-ICD Registry), che ha arruolato un'ampia casistica di pazienti con S-ICD, solo lo 0.5% dei pazienti sono stati espantati e sottoposti a impianto di TV-ICD per necessità di ATP²⁶. Questi dati suggeriscono come il fatto che S-ICD non sia capace di erogare ATP rappresenta senz'altro uno svantaggio di S-ICD, ma lo stesso deve essere soppesato tenendo conto dei potenziali benefici del dispositivo in termini di riduzione delle complicanze legate agli elettrocatteteri endovascolari del TV-ICD.

La Figura 3 sintetizza i possibili vantaggi e limiti di S-ICD mentre la Figura 4 riassume le indicazioni e le controindicazioni all'impianto di S-ICD.

Terza generazione S-ICD EMBLEM (Boston Scientific)		QUALI SONO I POSSIBILI VANTAGGI DI S-ICD? • Riduce e potenzialmente annulla il rischio di infezioni sistemiche • Assenza di danni vascolari • Preserva gli accessi vascolari • Riduce l'esposizione radiologica per il paziente e per il medico • Riduce il rischio di danni del catetere dovuto a stress biomeccanico • Potenziale minore interferenza con la risonanza magnetica cardiaca per l'assenza dell'elettrocattetere in sede intravascolare
		QUALI SONO I POTENZIALI LIMITI DI S-ICD? • Necessità di eseguire uno screening pre-impianto • Incapacità di erogare pacing per il trattamento di bradicardie clinicamente rilevanti o per la terapia di resincronizzazione cardiaca • Incapacità di erogare ATP per la potenziale interruzione (<i>pain-free</i>) di tachicardie ventricolari monomorfe sostenute • Durata della batteria (nei nuovi dispositivi ~7 anni) • Popolazione pediatrica (dimensioni del dispositivo)
Spessore	12.7 mm	
Volume	595 cc	
Peso	130 g	
Longevità	7.3 anni	
Monitoraggio remoto	LATITUDE	
Risonanza compatibile	Sì	
SMART Pass	Sì	

Figura 3. Possibili vantaggi e limiti del defibrillatore sottocutaneo (S-ICD). ATP, stimolazione anti-tachicardica.

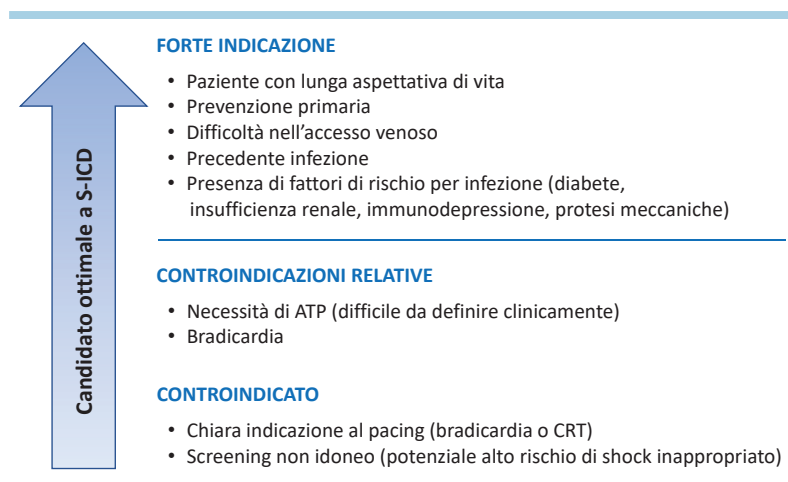


Figura 4. Indicazioni e controindicazioni all'impianto di defibrillatore sottocutaneo (S-ICD). ATP, stimolazione anti-tachicardica; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca.

Se da un lato le linee guida europee, secondo quanto detto sino ad ora, hanno fornito delle raccomandazioni e posto dei limiti all'utilizzo di S-ICD, dall'altro l'attuale pratica clinica, specialmente in Italia, non trova un'adeguata corrispondenza di impiego, rimanendo un passo indietro rispetto ad un maggior potenziale utilizzo di S-ICD. La survey "S-ICD Why not?", un'iniziativa indipendente dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardistiologia (AIAC), ha raccolto i dati provenienti da 33 centri italiani tra i mesi di settembre e dicembre del 2015. La scelta di un S-ICD è risultata essere fatta soprattutto in prevenzione secondaria della morte improvvisa in soggetti giovani affetti da canalopatie. I motivi riferiti della scelta di TV-ICD sono stati rappresentati dalla necessità di stimolazione (45%) o di ATP (36%) sebbene solo il 7% dei pazienti sia risultato rispettare i criteri per la raccomandazione di un sistema di stimolazione permanente e solo il 4% dei pazienti avesse una storia di tachicardia ventricolare monomorfa trattabile con ATP. Per quanto riguarda la realtà statunitense,

un registro prospettico coinvolgente 86 centri, ha riportato come i pazienti che a tutt'oggi ricevono S-ICD generalmente siano più giovani ed abbiano più comorbidità ed insufficienza renale di grado avanzato rispetto alle precedenti coorti analizzate²⁸.

ASPETTI TECNICI

Screening pre-impianto

Lo screening pre-impianto è ormai un processo automatico, eseguito posizionando gli elettrodi del programmatore in modo tale da simulare la posizione degli elettrodi del catetere di defibrillazione e della cassa. Diversi studi hanno dimostrato come una percentuale compresa tra il 7% ed il 10% dei pazienti non superi lo screening pre-impianto, specialmente quelli con cardiomiopatia ipertrofica e sindrome di Brugada^{52,53}.

Il 7-16% dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica non risulta idoneo allo screening pre-impianto; fattori predittivi

sono l'ipertrofia massiva, il QRS largo, precedenti procedure di miectomia e presenza di onde T invertite in più di due derivazioni all'ECG di base⁵⁴. In aggiunta, in questa categoria di pazienti, la variazione del rapporto onda R/onda T, anomalie della ripolarizzazione e fenomeni di aberranza frequenza-dipendenti possono rappresentare fattori di confondimento nel riconoscimento delle aritmie da parte del dispositivo in corso di tachicardia. I fenomeni di aberranza possono essere in parte aggirati mediante l'immagazzinamento di ECG in cui si manifestino (ad esempio nel corso di esercizio fisico), ma lo shock inappropriato diventa inevitabile quando le aberranze sono imprevedibili o transitorie³⁸. Queste variazioni dinamiche del complesso QRS sottolineano l'importanza di un test da sforzo pre-impianto per l'ottimizzazione della scelta del vettore di sensing in determinate condizioni^{36,38,54-56}.

Parimenti nella sindrome di Brugada, una canalopatia ereditaria caratterizzata da sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre V1-V2 e predisposizione a morte cardiaca improvvisa⁵⁷, è stata riscontrata una percentuale elevata di failure allo screening di S-ICD. Questo dato potrebbe riflettere la localizzazione spaziale del vettore di rilevamento che copre il tratto di efflusso del ventricolo destro, che in genere è oggetto delle anomalie elettrocardiografiche in pazienti con sindrome di Brugada. Le alterazioni della depolarizzazione/ripolarizzazione tipiche della sindrome di Brugada possono essere dinamiche e slatentizzate da farmaci antiaritmici della classe IC (flecainide e ajmalina); per tale motivo, nei pazienti che non presentano un aspetto "a tenda" (coved-type) persistente, il test farmacologico con gli antiaritmici di cui sopra può essere utile per verificare che S-ICD sia in grado di riconoscere correttamente il ritmo non solo in condizioni basali ma anche in seguito alla eventuale modificazione dell'aspetto del tratto ST-onda T nelle derivazioni precordiali destre con comparsa dell'aspetto a tenda³⁶. Tuttavia, tale pratica non è ancora stata recepita come raccomandazione dalle linee guida internazionali.

Tecniche di impianto, anestesia e test di defibrillazione

La tecnica di impianto tradizionale prevede tre incisioni per il posizionamento dell'elettrodo e della cassa, quest'ultima a livello di una tasca sottocutanea in corrispondenza della linea ascellare media⁵⁸. Tuttavia tale approccio si è dimostrato essere associato ad un rilevante tasso di complicanze quali erosioni cutanee ed infezioni, seppur non sistemiche^{59,60}. Per tale motivo sono state proposte tecniche alternative di impianto, in grado di offrire vantaggi sia da un punto di vista estetico che da un punto di vista procedurale, quali la tecnica a due incisioni, quella sottomuscolare e quella intermuscolare⁵⁹⁻⁶¹. La tecnica a due incisioni⁶¹ è stata sviluppata principalmente per ovviare ai rischi di erosione ed infezione offrendo allo stesso tempo un migliore risultato estetico, specialmente negli individui magri, eliminando l'incisione parasternale superiore. Le prime esperienze europee mostravano infatti come il sito di partenza della maggior parte delle infezioni fosse la ferita a livello dell'articolazione manubrio-sternale, la parasternale superiore⁶¹. Gli stessi vantaggi della tecnica a due incisioni sono offerti dalla tecnica di impianto più diffusa, quella intermuscolare, grazie alla posizione più profonda della cassa⁶⁰. Nella tecnica intermuscolare, la presenza di punti di repere anatomici, permette in aggiunta di assicurare il corretto posizionamento del dispositivo anche nei pazienti obesi. Inoltre, la posizione della cassa, più vicina alla gabbia toracica, potrebbe

permettere di migliorare il sensing^{62,63}. La nostra più recente esperienza⁶⁴ suggerisce che la tecnica intermuscolare a due incisioni permette di conseguire prestazioni elevate sia in termini di efficacia che di sicurezza. Abbiamo infatti riscontrato percentuali di defibrillazione efficace di fibrillazione ventricolare al test di induzione pari al 99%, rispetto ad un 90% riportato in studi precedenti²⁶, ed un'incidenza molto ridotta di shock inappropriati, pari al 2.9%, rispetto a precedenti tassi dell'11.7%²⁶. I più alti tassi di successo del test di defibrillazione potrebbero spiegarsi nella posizione più profonda (intermuscolare) della cassa, che potrebbe ridurre l'impedenza di defibrillazione specialmente in pazienti con uno strato spesso di grasso sottocutaneo. Il tasso ridotto di shock inappropriati potrebbe essere dovuto ai nuovi algoritmi per ridurre l'oversensing, oltre che per la posizione della cassa più vicina alla gabbia toracica che, come detto sopra, potrebbe migliorare il sensing.

Storicamente, uno dei limiti dell'impianto di S-ICD ha riguardato la necessità di effettuare la procedura in anestesia generale. L'impianto richiede infatti una dissezione tissutale più estesa rispetto ai TV-ICD, in una zona riccamente innervata e, pertanto, il dolore operatorio può essere considerevole. Questo tipo di anestesia, oltre a non essere adottata di prassi in tutti i centri che impiantano defibrillatori, può precipitare condizioni di precarietà emodinamica. Di conseguenza sono state esplorate strategie anestesilogiche finalizzate a superare questa limitazione⁶⁵. La sedazione profonda è una pratica largamente utilizzata nella pratica clinica per l'impianto del S-ICD; essa tuttavia espone a un rischio di over-sedazione e passaggio all'anestesia generale in assenza di un'adeguata preparazione delle vie aeree, incrementando pertanto la morbidità e la mortalità. Inoltre, gli anestetici/sedativi utilizzati (oppioidi, benzodiazepine e propofol) possono aumentare il rischio di complicanze respiratorie e ipotensione. Una ulteriore alternativa è l'anestesia loco-regionale, che prevede la somministrazione selettiva di anestetico intorno ad un tronco o un plesso nervoso (anestesia tronculare o plessica), oppure a livello midollare (anestesia subaracnoidea) o perimidollare (anestesia epidurale). L'impianto di S-ICD richiede la copertura della parete toracica anterolaterale per la creazione della tasca e della regione parasternale per la tunnellizzazione dell'elettrocatteter. A tale scopo sono state validate tecniche di anestesia regionale, che includono il blocco epidurale toracico e il blocco paravertebrale toracico, e la più recente tecnica di blocco del piano serrato anteriore²⁷. Il *blocco epidurale toracico* permette un'ottima copertura durante l'impianto ma non in sede postoperatoria, inoltre i pazienti che impiantano S-ICD assumono frequentemente anticoagulanti ed antiaggreganti che possono precludere questa anestesia, così come quella ottenuta mediante il *blocco toracico paravertebrale* che, tuttavia, risulta migliore nel postoperatorio. La tecnica del blocco del piano serrato anteriore è una tecnica eco-guidata, che prevede la somministrazione di un farmaco a lunga durata d'azione (ropivacaina o levo-bupivacaina), utile sia in sede intraoperatoria che postoperatoria, garantendo una copertura che arriva sino alle 12 h mediante l'intercettazione dei nervi toracici laterali e le loro ramificazioni cutanee.

Al termine della procedura di impianto è raccomandata l'esecuzione di un test di defibrillazione generalmente a 65 J (consentendo un margine di sicurezza di 15 J, essendo S-ICD programmato per erogare uno shock a 80 J) per verificare il

corretto riconoscimento e l'interruzione di una fibrillazione ventricolare indotta dal generatore in sala operatoria.

Complessivamente in Italia si è assistito negli ultimi anni ad un sempre maggiore utilizzo della tecnica intermuscolare e a due incisioni e dell'anestesia loco-regionale e ad una riduzione dei test di induzione post-impianto⁶⁶.

Riconoscimento e defibrillazione

I tre vettori di sensing consentono un'analisi differenziale del ritmo cardiaco garantendone un rilevamento ottimale. Il sistema funziona in tre fasi:

- *fase di rilevamento*, in cui il segnale elettrico viene rilevato dal dispositivo. Durante questa fase viene utilizzata una grande varietà di filtri, incluso il nuovo filtro SMART PASS, che è utilizzato per ridurre ulteriormente l'oversensing di segnali elettrici cardiaci o non cardiaci;
- *fase di certificazione*, in cui sono analizzati gli eventi rilevati e classificati come cardiaci o rumore. Sono utilizzati degli algoritmi per ridurre l'oversensing e per la determinazione della frequenza cardiaca;
- *fase di decisione della terapia*, in cui sono utilizzati algoritmi per valutare il ritmo e confermare l'eventuale terapia. Possono essere programmate due zone di intervento del dispositivo, definite *conditional shock zone* e *shock only zone*. Quando il potenziale evento aritmico viene rilevato all'interno della *conditional shock zone*, l'erogazione della terapia è condizionata da particolari algoritmi automatici, tra cui l'algoritmo INSIGHT, che mediante l'analisi di frequenza, durata, morfologia e ampiezza dei QRS con un template di base, ed un'analisi battito per battito, permettono di discriminare tra ritmi da defibrillare ed altri eventi ad alta frequenza quali la fibrillazione atriale, la tachicardia sinusale ed altre tachicardie sopraventricolari, riducendo il rischio di shock inappropriati. Quando invece il potenziale evento aritmico viene rilevato all'interno della *shock only zone* la decisione della terapia è basata sulla sola frequenza, in assenza di ulteriori discriminanti. Le impostazioni della *conditional shock zone* e della *shock only zone* sono modificabili.

Il S-ICD è programmato per erogare uno shock a 80 J con una polarità programmabile, standard o invertita, che cambia dopo il primo shock inefficace. Il tempo medio tra il riconoscimento iniziale di un'aritmia ventricolare spontanea e l'erogazione dello shock a 80 J è intorno ai 15 s^{26,31,67}.

Strategie per ridurre gli shock inappropriati

Come anticipato, gli shock inappropriati di S-ICD sono prevalentemente dovuti al doppio conteggio dell'onda T. Le strategie che potrebbero ridurre gli shock inappropriati comprendono: un adeguato screening pre-impianto, la corretta programmazione del dispositivo, nuove tecniche di impianto (come la tecnica intermuscolare)⁶⁴ e l'upgrading di software quali lo SMART PASS che ha dimostrato di ridurre il fenomeno dell'oversensing dell'onda T⁶⁸. L'eleggibilità a S-ICD del paziente affetto da cardiomiopatie e canalopatie deve tener conto di certe caratteristiche peculiari di questa sottopopolazione. Innanzitutto, questa categoria di pazienti esibisce spesso complessi QRS di voltaggio ridotto, onde T larghe e profonde e/o segni di ingrandimento atriale destro con onde P appuntite, che possono essere responsabili di fenomeni di doppio conteggio e, conseguentemente, degli

shock inappropriati. In secondo luogo, nei soggetti affetti da cardiomiopatie e canalopatie, le anomalie elettrocardiografiche della ripolarizzazione ventricolare possono modificarsi significativamente in corso di tachicardia così da rendere obbligatorio uno screening elettrocardiografico sia a riposo sia durante lo sforzo^{36,54}. Inoltre, la cardiomiopatia aritmogena si comporta come una patologia cronica a carattere evolutivo, esibendo una riduzione dell'ampiezza dell'onda R nel tempo, caratteristica che a sua volta predispone i pazienti affetti da tale patologia a oversensing sia cardiaco che non, e a conseguenti shock inappropriati³⁶. Pertanto, sarebbe opportuno disporre di almeno 2-3 derivazioni allo screening pre-impianto.

Follow-up

Il follow-up di S-ICD non si differenzia da quello del defibrillatore tradizionale essendo generalmente eseguito ad 1 mese dall'impianto e successivamente ogni 6 mesi mediante il programmatore, controllando l'eventuale registrazione di eventi aritmici sia ventricolari che sopraventricolari essendo i dispositivi di nuova generazione dotati di software dedicati per il rilevamento della fibrillazione atriale. Attualmente, come il defibrillatore tradizionale, i pazienti portatori di S-ICD possono beneficiare di un monitoraggio remoto consentendo al medico di rilevare problematiche tecniche e cliniche ancor prima che il paziente si presenti fisicamente al follow-up ambulatoriale programmato⁶⁹.

CONCLUSIONI

Basandosi sulle attuali esperienze cliniche ed evidenze scientifiche, S-ICD non solo rappresenta una sicura ed efficace opzione terapeutica per il trattamento delle aritmie ventricolari e la prevenzione della morte improvvisa, ma è da considerarsi come prima scelta rispetto al defibrillatore tradizionale in determinati pazienti, in particolare in soggetti con lunga aspettativa di vita, in prevenzione primaria, ad elevato rischio infettivo (diabete, insufficienza renale, pregressa infezione) e con accessi vascolari difficili, purché non vi sia necessità attuale di pacing o di resincronizzazione cardiaca. Il peso relativo da attribuire all'incapacità di S-ICD di erogare ATP nella scelta su quale tipo di dispositivo impiantare è un argomento ancora dibattuto.

RIASSUNTO

Il defibrillatore sottocutaneo (S-ICD) rappresenta la maggiore innovazione nel campo della terapia delle aritmie ventricolari e della prevenzione della morte improvvisa, superando le complicanze ed i malfunzionamenti legati agli elettrocateretri del dispositivo transvenoso, grazie alla sua posizione esterna alla gabbia toracica. Proprio per il fatto che S-ICD è interamente sottocutaneo, le modalità con le quali avvengono sensing e defibrillazione sono diverse da quelle del dispositivo transvenoso. Questa rassegna ha lo scopo di analizzare le più attuali evidenze riguardo le indicazioni, i limiti, gli aspetti tecnici relativi all'impianto, alla programmazione e al follow-up di tale dispositivo, nonché le complicanze ad esso associate e la loro gestione.

Parole chiave. Defibrillatore impiantabile sottocutaneo; Morte cardiaca improvvisa.

BIBLIOGRAFIA

1. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-5.
2. Engdahl J, Holmberg M, Karlson BW, Luepker R, Herlitz J. The epidemiology of out-of-hospital "sudden" cardiac arrest. *Resuscitation* 2002;52:235-45.
3. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2013;127:e283-e352.
4. Borleffs CJ, Hijssen J, de Bie MK, et al. Recurrent implantable cardioverter-defibrillator replacement is associated with increasing risk of pocket-related complications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1013-9.
5. Kleemann T, Becker T, Doenges K, et al. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation* 2007;115:2474-80.
6. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation* 2010;122:2359-67.
7. Morrison TB, Rea RF, Hodge DO, et al. Risk factors for implantable defibrillator lead fracture in a recalled and a non-recalled lead. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:671-7.
8. Grupper A, Killu AM, Friedman PA, et al. Effects of tricuspid valve regurgitation on outcome in patients with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2015;115:783-9.
9. Bongiorno MG, Kennergren C, Butter C, et al.; ELECTRa Investigators. The European Lead Extraction ConTrolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) Registry of Transvenous Lead Extraction Outcomes. *Eur Heart J* 2017;38:2995-3005.
10. Segreti L, Rinaldi CA, Claridge S, Svendsen JH, et al. Procedural outcomes associated with transvenous lead extraction in patients with abandoned leads: an ESC-EHRA ELECTRa (European Lead Extraction ConTrolled) Registry sub-analysis. *Europace* 2019;21:645-54.
11. Habib A, Le KY, Baddour LM, et al.; Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Predictors of mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Am J Cardiol* 2013;111:874-9.
12. Tarakji KG, Ellis CR, Defaye P, Kennergren C. Cardiac implantable electronic device infection in patients at risk. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016;5:65-71.
13. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1001-6.
14. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J* 2004;147:582-6.
15. Uslan DZ, Gleva MJ, Warren DK, et al. Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: results from the REPLACE Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:81-7.
16. Klug D, Balde M, Pavin D, et al.; PEOPLE Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007;116:1349-55.
17. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, et al.; REPLACE Registry Investigators. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE Registry. *Circulation* 2010;122:1553-61.
18. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Rising rates of cardiac rhythm management device infections in the United States: 1996 through 2003. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:590-1.
19. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 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). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
20. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018;138:e272-e391.
21. Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE study and EFFORTLESS registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1605-15.
22. El-Chami MF, Levy M, Kelli HM, et al. Outcome of subcutaneous implantable cardioverter defibrillator implantation in patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:900-4.
23. Mittal S, Shaw RE, Michel K, et al. Cardiac implantable electronic device infections: incidence, risk factors, and the effect of the AegisRx antibacterial envelope. *Heart Rhythm* 2014;11:595-601.
24. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;17:767-77.
25. Basu-Ray I, Liu J, Jia X, et al. Subcutaneous versus transvenous implantable defibrillator therapy: a meta-analysis of case-control studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:1475-83.

Questo studio mette a confronto S-ICD con il defibrillatore transvenoso, in termini di rischio di complicanze e interventi appropriati, dimostrando come i due dispositivi siano sovrapponibili per quanto riguarda l'incidenza di complicanze, inclusi gli shock inappropriati, pur essendo S-ICD non associato a complicanze legate all'elettrocatteter.

26. Boersma L, Barr C, Knops R, et al.; EFFORTLESS Investigator Group. Implant and midterm outcomes of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator registry: the EFFORTLESS study. J Am Coll Cardiol 2017;70:830-41.

Questo studio multicentrico rappresenta il registro più vasto disponibile ad oggi in grado di fornire evidenze in termini di efficacia e sicurezza di S-ICD.

27. Droghetti A, Basso Ricci E, Scimia P, Harizai F, Marini M. Ultrasound-guided seratus anterior plane block combined with the two-incision technique for subcutaneous ICD implantation. Pacing Clin Electrophysiol 2018;41:517-23.

28. Gold MR, Aasbo JD, El-Chami MF, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator Post-Approval Study: clinical characteristics and perioperative results. Heart Rhythm 2017;14:1456-63.

29. Brouwer TF, Yilmaz D, Lindeboom R, et al. Long-term clinical outcomes of subcutaneous versus transvenous implantable cardioverter-defibrillator. J Am Coll Cardiol 2016;68:2047-55.

30. Kobe J, Reinke F, Meyer C, et al. Implantation and follow-up of totally subcutaneous versus conventional implantable cardioverter-defibrillators: a multicenter case-control study. Heart Rhythm 2013;10:29-36.

31. Weiss R, Knight BP, Gold MR, et al. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. Circulation 2013;128:944-53.

32. Jarman JW, Todd DM. United Kingdom national experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator technology: important lessons to learn. Europace 2013;15:1158-65.

33. Olde Nordkamp LR, Dabiri Abkenari L, Boersma LV, et al. The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical experience in a large Dutch cohort. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1933-9.

Questo studio rappresenta una delle prime esperienze cliniche di utilizzo di S-ICD.

34. Viani S, Migliore F, Tola G, et al. Use and outcomes of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (ICD) after transvenous ICD extraction: an analysis of current clinical practice and comparison with transvenous ICD reimplantation. *Heart Rhythm* 2019;16:564-71.

35. Migliore F, Silvano M, Zorzi A, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in young patients with cardiomyopathies and channelopathies: a single Italian centre experience. *J Cardiovasc Med* 2016;17:485-93.

36. Migliore F, Pelliccia F, Autore C, et al. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in cardiomyopathies and channelopathies. *J Cardiovasc Med* 2018;19:633-42.

37. Randles DA, Hawkins NM, Shaw M, et al. How many patients fulfil the surface electrocardiogram criteria for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation? *Europace* 2014;16:1015-21.

38. Campbell M, Moore JP, Sreeram N, et al. Predictors of electrocardiographic screening failure for the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in children: a prospective multicenter study. *Heart Rhythm* 2018;15:703-7.

39. Lambiase PD, Gold MR, Hood M, et al. Evaluation of subcutaneous ICD early performance in hypertrophic cardiomyopathy from the pooled EFFORTLESS and IDE cohorts. *Heart Rhythm* 2016;13:1066-74.

40. Elliott PM, Anastasakis MA, Borger MA, et al. 2014 ESC 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. *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.

41. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017;376:1489-90.

42. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed Electrical stimulation preDICTive valueE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:37-45.

43. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.

44. Botto GL, Forleo GB, Capucci A, et al.; AIAC S-ICD Why Not Survey Investigators. The Italian subcutaneous implantable

cardioverter-defibrillator survey: S-ICD, why not? *Europace* 2017;19:1826-32.

45. Cronin M, Jones P, Seth C, Varma N. Right ventricular pacing increases risk of appropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks asymmetrically: an analysis of the ALTITUDE database. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004711.

46. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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;37:2129-200.

47. de Bie MK, Thijssen J, van Rees JB, et al. Suitability for subcutaneous defibrillator implantation: results based on data from routine clinical practice. *Heart* 2013;99:1018-23.

48. Kutyla V, Zareba W, Rosero S, McNitt S, Polonsky B, Moss AJ. The need for pacing in patients who qualify for an ICD: clinical implications [abstract]. *Eur Heart J* 2014;35(Suppl):766.

49. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1009-17.

50. Poole JE, Gold MR. Who should receive the subcutaneous implanted defibrillator? The subcutaneous implantable cardioverter defibrillator (ICD) should be considered in all ICD patients who do not require pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1236-44.

51. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al.; MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275-83.

52. Olde Nordkamp LR, Warnars JL, Kooiman KM, et al. Which patients are not suitable for a subcutaneous ICD: incidence and predictors of failed QRS-T-wave morphology screening. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:494-9.

53. Zeb M, Curzen N, Veldtman G, et al. Potential eligibility of congenital heart disease patients for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator based on surface electrocardiogram mapping. *Europace* 2015;17:1059-67.

54. Francia P, Adduci C, Palano F, et al. Eligibility for the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:893-9.

55. Maurizi N, Tanini I, Olivetto I, et al. Effectiveness of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017;231:115-9.

56. Weinstock J, Bader YH, Maron MS, et al. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an initial experience. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002488.

57. Curcio A, Santarpia G, Indolfi C. The Brugada syndrome - from gene to therapy. *Circ J* 2017;81:290-7.

58. Lewis GF, Gold MR. Safety and efficacy of the subcutaneous implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:445-54.

59. Brouwer TF, Miller MA, Quast AB, et al. Implantation of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: an evaluation of 4 implantation techniques. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004663.

60. Migliore F, Allocca G, Calzolari V, et al. Intermuscular two-incision technique for subcutaneous implantable cardioverter defibrillator implantation: results from a multicenter registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:278-85.

61. Knops RE, Olde Nordkamp LR, de Groot JR, et al. Two-incision technique for implantation of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *Heart Rhythm* 2013;10:1240-3.

62. Heist KE, Belalcazar A, Stahl W, Brouwer TF, Knops RE. Determinants of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator efficacy: a computer modeling study. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:405-14.

63. Quast AB, Baalman SW, Brouwer TF, et al. A novel tool to evaluate the implant position and predict defibrillation success of the subcutaneous implantable defibrillator: the PRAETORIAN score. *Heart Rhythm* 2019;16:403-10.

64. Migliore F, Mattesi G, De Franceschi P. Multicenter experience with the second-generation subcutaneous implantable cardioverter defibrillator and the intermuscular two-incision implantation technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:854-64.

65. Essandoh MK, Mark GE, Aasbo JD, et al. Anesthesia for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation: perspectives from the clinical experience of a U.S. panel of physicians. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018 May 13. doi: 10.1111/pace.13364 [Epub ahead of print].

66. D'Onofrio A, Pieragnoli P, Biffi M, et al. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator implantation: an analysis of Italian clinical practice and its evolution. *Int J Cardiol* 2018;272:162-7.

67. Lambiase PD, Barr C, Theuns DA, et al.; EFFORTLESS Investigators. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J* 2014;35:1657-65.

68. Theuns D, Brouwer T, Jones P, et al. Prospective blinded evaluation of a novel sensing methodology designed to reduce inappropriate shocks by the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2012;367:2275-83.

69. De Filippo P, Luzzi M, D'Onofrio A, et al. Remote monitoring of subcutaneous implantable cardioverter defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;53:373-81.