

OLTRE LA FRAZIONE D'EIEZIONE: QUALI PARAMETRI CONSIDERARE PER PORRE INDICAZIONE A ICD?

F. Stazi

UOC Cardiologia III,
Ospedale San Giovanni-Addolorata di Roma.

La morte cardiaca improvvisa (SCD) rappresenta un problema numericamente molto rilevante. L'incidenza annuale stimata in Europa è infatti di circa 1 caso ogni 1.000 abitanti ¹ mentre nel nord America si ritiene che causi 300.000 morti l'anno ². La grande maggioranza delle morti cardiache improvvise sono causate da tachiaritmie ventricolari.

I Defibrillatori Cardiaci Impiantabili (ICD) hanno ampiamente dimostrato la loro capacità di prevenire la morte improvvisa sia in prevenzione secondaria ³⁻⁵ che in quella primaria ⁶⁻⁹. I trials in prevenzione primaria hanno inizialmente utilizzato una stratificazione diagnostica basata sul valore della Frazione d'Eiezione del ventricolo sinistro (FE) associato alla presenza di aritmie spontanee (Tachicardie Ventricolari Non Sostenute, TVNS) ed indotte dallo Studio Elettrofisiologico (SEF) ⁶⁻⁷. Il riscontro che tale approccio, sebbene abbastanza specifico, peccasse però di sensibilità (i pazienti non inducibili al SEF presentavano comunque una non trascurabile incidenza di SCD) ha fatto successivamente optare per una stratificazione basata essenzialmente sulla sola FE ⁸⁻⁹ per ridurre al minimo il mancato riconoscimento dei pazienti a rischio di SCD. Il risultato di questa semplificazione prognostica è stato però che la riduzione assoluta di mortalità in questi studi è stata modesta, sebbene significativa (5.6% a 27 mesi nel MADIT II e 7.3% a 60 mesi nello SCD-Heft), con la necessità di impiantare, ad esempio nel MADIT II, 18 defibrillatori per salvare una vita umana. Rapporto che impone un carico economico non indifferente ai vari sistemi sanitari nazionali e che al contempo espone un numero elevato di pazienti ai rischi connessi con l'impianto di un dispositivo di cui invece non beneficavano mai.

Le attuali linee guida ¹⁰ hanno sostanzialmente replicato l'impostazione dei trials clinici ed, al momento, l'impianto di un ICD viene raccomandato o meno in base al solo valore di FE, in alcuni casi lievemente mitigato dalla classe funzionale o dai risultati del SEF.

In realtà il valore di FE è un predittore di SCD altamente inaffidabile in quanto la maggioranza delle morti improvvise avvengono in pazienti con valori di FE preservati o comunque superiori a quelli (30-35%) richiesti per l'impianto e anche perché la maggior parte dei soggetti con valori di FE per i quali scatta l'indicazione all'impianto dell'ICD non andranno mai incontro ad una morte improvvisa, indipendentemente dal posizionamento o meno di un device. Nei 20 mesi, ad esempio, del follow-up medio del MADIT II, l'incidenza di terapie appropriate dell'ICD è stata del 17% ¹¹ mentre nei 5 anni di follow-up dello SCD-HeFT ⁹ l'incidenza annua è stata del 5.1%. La misurazione della FE risente inoltre della sua inevitabile soggettività, della sua variabilità nel tempo nonché dell'essere predittore non solo della morte improvvisa ma anche di quella totale.

La gestione ottimale della SCD prevederebbe invece l'individuazione di uno o più marcatori capaci di identificare da un lato coloro che hanno comunque un tasso di mortalità talmente elevato, anche dopo l'impianto di un ICD, da rendere nullo il beneficio fornito dall'impianto del device e dall'altro lato coloro che invece hanno un rischio di SCD talmente basso per i quali l'impianto di un ICD è conseguentemente superfluo. In altre parole, una corretta stratificazione prognostica dovrebbe identificare quei soggetti che sono talmente ad alto rischio da avere un destino infausto indipendentemente dall'impianto o meno dell'ICD e coloro che sono invece talmente a basso rischio da non aver bisogno del defibrillatore.

La consapevolezza di tale necessità ha portato negli ultimi 15 anni a indagare numerosi possibili predittori di rischio, individuati sulla base di ragionevoli presupposti fisiopatologici, ognuno dei quali è coinvolto nei molteplici meccanismi responsabili della genesi delle aritmie e che possiamo classificare nel modo seguente:

- a) parametri espressione di rallentata conduzione dell'impulso elettrico: durata del QRS, SAECG (potenziali tardivi);
- b) parametri espressione di eterogeneità della ripolarizzazione ventricolare: alternanza delle onde T (MTWA), intervallo QT, dispersione del QT;
- c) parametri espressione di un alterato tono autonomico: Heart Rate Variability (HRV), Heart Rate Turbulence (HRT), Sensibilità Barorecettoriale (BRS);
- d) aritmie ventricolari: extrasistoli, TVNS, SEF;
- e) markers biochimici (Proteina C reattiva, NT-proBNP).

Parametri espressione di rallentata conduzione dell'impulso elettrico

Durata del QRS

Il prolungamento del QRS può essere semplicemente un surrogato di maggior compromissione miocardica ma può anche contribuire direttamente ad un aumento di mortalità poiché la dissincronia dell'attivazione ventricolare può far peggiorare la funzione cardiaca. Inoltre, il rallentamento della conduzione dell'impulso e l'associato aumento della dispersione del recupero possono promuovere direttamente l'insorgenza di aritmie. Studi iniziali hanno infatti suggerito un aumento della mortalità nei pazienti con una durata prolungata del QRS. Il MUSTT ha confermato quest'associazione, dato che la presenza di blocco di branca sinistra o comunque di un ritardo della conduzione intraven-

tricolore era significativamente associata con la mortalità totale (HR 1.75) ed aritmica (HR 1.46)¹¹. Purtroppo studi successivi hanno fallito nel riprodurre tale dato. Nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica e portatori di ICD arruolati nel PainFREE Rx II trial, infatti, la durata del QRS non prediceva il beneficio derivante dal defibrillatore¹². Allo stesso modo, nel CARISMA study¹³ la durata del QRS misurato sull'ECG a 12 derivazioni non prediceva il rischio di Fibrillazione Ventricolare (FV) o di Tachicardia Ventricolare Sostenuta (TVS).

In assenza di trials prospettici specificatamente disegnati per valutare questo parametro, l'uso della durata del QRS per la stratificazione del rischio di SCD in pazienti con scompenso cardiaco non è quindi al momento raccomandato.

Signal Averaged ECG (SAECG)

Un infarto miocardico può causare un prolungamento ed una frammentazione dell'attivazione miocardica che porta alla formazione di segnali di bassa ampiezza che si verificano alla fine del complesso QRS e che vengono chiamati potenziali tardivi. Il signal averaging Ecg permette la riduzione del rumore e l'amplificazione dei segnali, permettendo il riconoscimento di tali potenziali. Dal momento che un'attivazione ritardata e prolungata facilita i rientri, si è ipotizzato che un signal-averaged elettrocardiogramma anormale possa indicare un aumentato rischio aritmico.

Numerosi studi hanno in effetti indicato un'utilità di questa metodica per la stratificazione del rischio. In 301 pazienti con infarto SAECG era predittivo degli eventi aritmici nell'analisi multivariata¹⁴, così come in un altro studio con 2.461 pazienti postinfartuali la durata del QRS filtrato con SAECG prediceva il rischio aritmico¹⁵. Similmente, nel MUSTT trial una durata del QRS filtrata > 114 ms era un predittore indipendente dell'endpoint di morte aritmica, arresto cardiaco o morte cardiaca¹⁶. La combinazione di FE < 30% e SAECG alterato identificava un sottogruppo a rischio particolarmente alto. Anche nel CARISMA study una durata del QRS filtrato con SAECG ≥ 120 ms prediceva FV e TVS¹³.

Altri studi hanno però fornito risultati differenti. Nel REFINE study una signal-averaged durata del QRS ≥ 114 ms non era un predittore significativo di eventi¹⁷. In un altro studio con 313 pazienti sottoposti a SEF, SAECG non prediceva aritmie ventricolari spontanee o morte nell'analisi multivariata¹⁸. Infine, in 1.041 pazienti con infarto e FE > 40%, i potenziali tardivi erano significativamente associati con seri eventi aritmici all'analisi univariata ma non in quella multivariata¹⁹.

La strategia di impiantare un ICD nei pazienti con SAECG positivo è stata testata nel CABG-Patch study, che arruolava pazienti con FE < 36%, con SAECG anormale e che erano sottoposti a by-pass aortocoronarico. Al momento della chirurgia i pazienti venivano randomizzati a ricevere o meno un ICD. L'impianto di un ICD non ha migliorato la sopravvivenza, pur riducendo le morti aritmiche^{20,21}. È possibile che la rivascularizzazione abbia ridotto il rischio di SCD o, in alternativa, che i criteri di bassa FE e SAECG positivo non abbiano selezionato un gruppo a rischio sufficientemente alto una volta sottoposti a rivascularizzazione.

Molti dati mostrano che un SAECG anormale può identificare pazienti con pregresso infarto a rischio per SCD. Alla luce dell'elevato valore predittivo negativo, questo test può essere utile ad identificare i pazienti a basso ri-

schio. Ciò nonostante, l'uso routinario del SAECG per individuare i soggetti ad alto rischio di SCD non è però adeguatamente supportato dalla letteratura e richiede l'esecuzione di ulteriori studi.

Alternanza delle onde T (MTWA)

La MTWA descrive la variazione battito a battito dell'ampiezza dell'onda T. È un fenomeno normale e frequenza-dipendente. L'aumento di frequenza necessario è in genere ottenuto mediante esercizio fisico. Il verificarsi di MTWA a frequenze inferiori al normale (in genere < 110 bpm) è stato considerato indice di aumentato rischio aritmico. La valutazione di MTWA richiede anche stabilità dell'intervallo RR e perciò una significativa percentuale dei test risulta indeterminata o a causa dell'incapacità di raggiungere una frequenza cardiaca congrua o per la presenza di fibrillazione atriale o frequenti extrasistoli.

Numerosi studi hanno mostrato che un'anormale MTWA è associata con un aumentato rischio di morte o aritmie. In 768 pazienti con cardiopatia dilatativa postischemica, $FE \leq 35\%$ ed anamnesi negativa per aritmie ventricolari sostenute, una MTWA non negativa (cioè positiva o indeterminata) determinava un HR di 2.29 per mortalità aritmica²². La metodica è stata valutata anche nell'ABCD trial, uno studio prospettico e multicentrico che ha incluso soggetti con cardiomiopatia ischemica, $FE \leq 40\%$ e TVNS e ha confrontato MTWA e SEF riguardo alla predizione di terapia appropriata dell'ICD o morte improvvisa²³, dimostrando che il valore predittivo positivo (9%) e negativo (95%) a 1 anno di MTWA era simile a quello del SEF. Anche nel già citato REFINE¹⁷ che includeva 322 pazienti con infarto recente e $FE < 50\%$, una MTWA alterata risultava predittore significativo di eventi. In 1.041 pazienti con pregresso infarto e $FE \geq 40\%$ una MTWA positiva era il più significativo predittore di seri eventi aritmici con un alto valore predittivo negativo (99.6%) ed un basso valore predittivo positivo (9%)¹⁹.

Una serie di studi più recenti non ha però riprodotto questi risultati. In un sottostudio prospettico dello SCDHeFT la MTWA non è risultata predittiva di eventi aritmici o mortalità²⁴ indipendentemente dall'eziologia della cardiopatia. Nel MASTER trial un test di MTWA non negativo non era associato con eventi tachiaritmici ventricolari nell'arco di un follow-up medio di 2.1 anni, a differenza di quanto succedeva per la mortalità totale che risultava aumentata con un HR di 2.04²⁵. Anche nel CARISMA un'anormale test di MTWA non predicava il rischio di FV e TVS nel follow-up¹³.

L'utilità di questo test è ancora poco chiara. La percentuale di pazienti con risultati non negativi è alta: i risultati positivi nel MASTER, nell'ABCD e nel sottostudio dello SCHDeFT sono rispettivamente stati 51, 46 e 37%. Questo fatto, in combinazione con il basso numero di eventi, contribuisce al basso valore predittivo positivo della metodica, che ne limita la capacità di stratificazione del rischio.

Intervallo QT e dispersione del QT

L'intervallo QT riflette la durata complessiva del potenziale d'azione ventricolare. Studi valutanti l'intervallo QT nella predizione del rischio di SCD in

soggetti senza la sindrome del QT lungo hanno fornito risultati contrastanti anche se generalmente hanno messo in evidenza un rapporto tra prolungamento del QT ed aumento del rischio ²⁶.

La dispersione dell'intervallo QT è la massima differenza tra gli intervalli QT misurati nelle 12 derivazioni di un ECG standard e si pensa che possa riflettere la dispersione del recupero miocardico ed essere perciò associata ad un aumento del rischio aritmico. Sebbene alcuni studi osservazionali avessero riscontrato un'associazione tra questo parametro ed un aumento di mortalità, studi successivi ²⁷⁻³¹ non hanno confermato tale dato.

Al momento, quindi, in pazienti senza sindrome del QT lungo, i dati disponibili non supportano l'uso dell'intervallo QT o della dispersione di tale intervallo come elementi utili alla stratificazione del rischio di morte improvvisa.

Parametri espressione di un alterato tono autonomico

Un alterato equilibrio autonomico con una ridotta attività vagale ed una relativa dominanza del simpatico è considerato un fattore di rischio per la comparsa di aritmie ventricolari minacciose nei pazienti con pregresso infarto miocardico. Il tono autonomico può essere valutato con diverse metodiche ma quelle maggiormente studiate sono la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e la sensibilità baroriflessa (BRS).

Heart Rate Variability (HRV)

Differenti markers di HRV vengono valutati nelle registrazioni Holter, il più semplice dei quali è la deviazione standard di tutti i battiti normali (SDNN). La BRS viene invece valutata in base alla risposta dell'intervallo RR ai cambiamenti di pressione arteriosa generalmente indotti dalla somministrazione endovena della fenilefrina. Alcuni studi hanno poi valutato la turbolenza della frequenza cardiaca (HRT) che misura le oscillazioni a breve termine della lunghezza del ciclo cardiaco dopo extrasistoli ventricolari.

Nella maggioranza degli studi di popolazione che hanno usato analisi multivariate, l'HRV ha fornito informazioni prognostiche indipendenti. Lo studio ATRAMI ³² ha mostrato che dopo un infarto i pazienti con bassa HRV avevano un rischio relativo di morte di 3.2 rispetto a quelli con HRV conservata. Due successivi trials hanno usato l'HRV per la stratificazione del rischio. Nel DINAMIT ³³ 675 pazienti con infarto, ridotta FE e bassa HRV (o elevata frequenza cardiaca) venivano randomizzati a ricevere o meno un ICD. Non è stata riscontrata differenza di mortalità tra i due gruppi sebbene l'ICD riducesse la mortalità aritmica. È possibile che la bassa HRV indicasse soggetti a più elevata compromissione emodinamica che, se salvati dalla morte aritmica, andavano comunque incontro a morte per scompenso. Un secondo trial, l'ALIVE, ha usato l'HRV per dividere 3.717 pazienti con recente infarto e disfunzione ventricolare sinistra in un gruppo a basso rischio ed in un gruppo ad alto rischio ³⁴. Una bassa HRV aumentava il rischio di mortalità totale (HR 1.46) ma non prediceva la morte aritmica. Nel Marburg Cardiomyopathy Study ²⁷, infine, la bassa HRV non prediceva eventi aritmici o sopravvivenza libera da trapianto in 263 pazienti con cardiomiopatia non ischemica.

Molti dati mostrano quindi che una HRV depressa è un predittore di mortalità totale. Nonostante il ragionevole rapporto fisiopatologico tra HRV alterata, tono autonomico ed aritmogenesi, i dati attuali indicano però che l'HRV funziona meglio come marker della morte non aritmica piuttosto che della SCD.

Heart Rate Turbolence (HRT)

L'HRT si pensa che, al pari della BRS, misuri la risposta vagale. Dopo un battito prematuro e la successiva pausa compensatoria vi è un tipico incremento della pressione arteriosa dovuto al prolungato riempimento del ciclo della pausa compensatoria. Ciò attiva il riflesso parasimpatico che rallenta la frequenza cardiaca. Tale riflesso può essere definito dal tempo d'inizio del ritorno della frequenza cardiaca al normale e dalla velocità (slope) di tale ritorno. Il valore di HRT viene calcolato facendo la media di 15 o 20 battiti prematuri. Nel sottostudio dell'ATRAMI³⁵, una bassa HRT aumentava il rischio relativo di mortalità di circa 4 volte.

Nel sottostudio³⁶ del già citato Marburg Cardiomyopathy Study, la bassa HRT prediceva la sopravvivenza libera da trapianto ma non gli eventi aritmici. Nei 2.343 soggetti con infarto acuto arruolati nell'ISAR-Risk study³⁷ una bassa HRT indicava un aumentato rischio di mortalità totale, cardiaca ed improvvisa. Recentemente un'analisi del CARISMA e del REFINE³⁸ ha mostrato che HRV e HRT aumentano man mano che ci si allontana dall'episodio infartuale. Un ridotto recupero nel tempo di questi parametri era associato ad un aumentato rischio di 9.4 volte di FV e TVS nel CARISMA e di 7 volte di eventi fatali o quasi fatali nel REFINE.

Allo stato attuale, sebbene ci siano dati che associano un'anormale HRT con un aumento della mortalità, è comunque necessario aspettare ulteriori studi per stabilire l'effettiva utilità clinica di tale parametro.

Sensibilità Barorecettoriale (BRS)

La BRS si riferisce all'adattamento degli intervalli RR in risposta alle variazioni di pressione arteriosa. Tale meccanismo baroriflesso svolge un ruolo centrale nella regolazione del sistema cardiovascolare, in particolare nel controllo della stimolazione simpatica e parasimpatica al cuore ed ai vasi periferici. La misura della BRS viene in genere eseguita dopo somministrazione endovena di fenilefrina, che causa un incremento della pressione arteriosa e una successiva riduzione vago-mediata della frequenza cardiaca.

Nell'ATRAMI³² una ridotta BRS si associava ad un aumento di 2.8 volte del rischio di mortalità cardiaca. Tale rischio aumentava ulteriormente se la riduzione della BRS si associava anche alla presenza di una HRV depressa, a suggerire che le due metodiche potrebbero essere tra loro complementari. Nel Marburg Cardiomyopathy Study²⁷ la riduzione della BRS non era però un predittore di eventi aritmici. Anche in questo caso, perciò, ulteriori studi sono necessari prima di raccomandare l'uso clinico della BRS nella stratificazione del rischio aritmico.

Aritmie ventricolari

Le extrasistoli ventricolari sono state da tempo riconosciute come predittori di prognosi avversa in pazienti con infarto miocardico. Il Multicenter Postinfarction Research Group ha rilevato che > 10 extrasistoli per ora è un indipendente predittore di morte dopo infarto. Nell'era fibrinolitica il GISSI-2³⁹ ha analizzato 8.676 pazienti con infarto miocardico e ha riscontrato che più di 10 extrasistoli ventricolari per ora predicevano il rischio di mortalità totale (RR 1.62) o improvvisa^{2,24}. Da notare che la presenza di TVNS non si associava con un peggioramento della prognosi. In un altro studio di 575 soggetti sopravvissuti ad un infarto⁴⁰ la presenza di > 10 extrasistoli ventricolari/ora prediceva la morte non aritmica mentre i runs di TV predicevano la morte aritmica. In 1.041 soggetti con pregresso infarto e FE \geq 40% la presenza all'Holter di TVNS prediceva la comparsa di seri eventi aritmici¹⁹. Altri studi hanno però fornito risultati contraddittori: in 2.130 pazienti con infarto, la presenza di > 10 extrasistoli l'ora prediceva la morte non improvvisa ma non quella improvvisa, mentre la TVNS prediceva entrambi i tipi di decesso⁴¹. Nel CARISMA¹³ la presenza di TVNS diagnosticate all'Holter non prediceva VF o TVS nel successivo follow-up.

Due trials sugli ICD⁶⁷ hanno utilizzato la presenza di TVNS per identificare i pazienti da sottoporre a SEF e ad eventuale trattamento in caso di positività dello stesso. Questi studi hanno evidenziato una riduzione del 50-60% della mortalità nei soggetti trattati con ICD ma le decisioni terapeutiche erano però basate sull'esito del SEF. Nel DEFINITE⁴², infine, in pazienti con cardiomiopatia non ischemica e FE \leq 35%, l'utilizzo dell'ICD in presenza di aritmie ventricolari (TVNS o una media di più di 10 extrasistoli ventricolari per ora) induceva un trend di miglioramento della sopravvivenza totale (HR 0.65) ed una riduzione degli eventi aritmici (HR 0.2).

Ci sono sicuramente molti dati che collegano la presenza di aritmie ventricolari ed il rischio di SCD in pazienti con pregresso infarto e bassa FE, però il valore aggiunto che essi conferiscono alla stratificazione del rischio nei soggetti con FE \leq 35% non è chiaro. I soggetti con FE tra 35 e 40% possono beneficiare della ricerca di TVNS in quanto tale riscontro può condurre all'esecuzione di un SEF ed al successivo impianto di ICD in caso di positività di quest'ultimo.

Studio Elettrofisiologico Endocavitario (SEF)

In realtà non esiste un protocollo universalmente accettato per l'esecuzione del SEF ma la maggior parte dei centri utilizza il triplo extrastimolo ventricolare con ciclo progressivamente decrescente in due differenti siti ventricolari, in genere l'apice ed il tratto di efflusso. Il valore prognostico del SEF si basa sul presupposto che i pazienti con aritmie inducibili dovrebbero avere una maggiore probabilità di eventi aritmici spontanei e, al contrario, che i soggetti non inducibili dovrebbero essere a basso rischio. C'è inoltre da considerare che la positività di un test dipende dal tipo di aritmia che viene indotta (TV polimorfica vs monomorfica), dalla sua durata (sostenuta vs non sostenuta) e dal protocollo necessario per l'induzione.

Nel MADIT ⁶ il SEF è stato impiegato per identificare i pazienti con pregresso infarto ad elevato rischio di SCD. Il criterio di inclusione principale era una FE < 35% e l'inducibilità al SEF non soppressa dalla terapia antiaritmica. I pazienti venivano randomizzati a ICD o terapia medica e nel gruppo ICD si registrava una riduzione significativa della mortalità totale (16 vs 39%). Sulla base di tale risultato, fino alla pubblicazione del MADIT II il SEF era considerato necessario per porre l'indicazione all'impianto di ICD. È importante però sottolineare che nel MADIT il SEF non era valutato come strumento di stratificazione del rischio.

Il MUSTT ⁴² ha fornito dati importanti sul valore prognostico del SEF. 2.202 pazienti con cardiopatia ischemica, FE < 40% e TVNS sono stati sottoposti a SEF. I pazienti inducibili (n = 704) venivano randomizzati a terapia antiaritmica SEF-guidata o non terapia antiaritmica, mentre i 1.397 soggetti non inducibili venivano inseriti in un registro. Il trial ha mostrato che l'inducibilità di aritmie durante SEF era associata con un significativo incremento sia della mortalità totale che della SCD. L'incidenza di arresto cardiaco o morte aritmica nei pazienti non inducibili era comunque del 12 e 24% a 2 e 5 anni, indicando che i soggetti non inducibili non sono veramente a basso rischio e confermando il basso valore predittivo negativo del SEF.

Nel MADIT II, 593 dei pazienti randomizzati a ICD sono stati sottoposti a SEF (che pure non era richiesto dai criteri di inclusione) e tra loro non si sono osservate differenze significative di VF e TVS nel corso dei 2 anni di follow-up tra i soggetti inducibili e quelli non inducibili.

La natura invasiva del SEF ne limita sicuramente l'applicazione ma tale metodica, a differenza di altre non invasive, può essere eseguita anche in pazienti con fibrillazione atriale, blocco di branca o frequente extrasistolia ventricolare. Il SEF rappresenta probabilmente la metodica più efficace per identificare i pazienti con pregresso infarto ad alto rischio di sviluppare TV monomorfa, ma ha invece una sensibilità inadeguata a predire la SCD soprattutto nei pazienti con FE < 30%.

Markers biochimici (Proteina C reattiva, NT-proBNP)

Alcuni studi ^{44,45} hanno ipotizzato che la Proteina C Reattiva (PCR), altamente sensibile possa predire una maggiore probabilità di scariche appropriate dell'ICD in pazienti con pregresso infarto e bassa FE, probabilmente perché espressione di una progressiva disfunzione ventricolare sinistra e di continue variazioni del substrato responsabile dell'aritmogenesi oppure per effetti elettrofisiologici diretti.

Per valutare tale ipotesi sono stati condotti due studi, il CAMI-GUIDE ⁴⁶ ed il PROSE-ICD ⁴⁷, che hanno però fornito esiti deludenti. Nel primo sono stati arruolati 268 pazienti con pregresso infarto e FE ≤ 30% sottoposti ad impianto di ICD. Dopo 24 mesi di follow-up i soggetti con > 3 mg/l di PCR, pur avendo una maggiore mortalità totale, non presentavano un aumentato rischio di SCD o di VF/TVS rispetto a quelli con valori di PCR ≤ 3 mg/l. Anche nel PROSE-ICD, che ha valutato 1.189 soggetti con scompenso cardiaco a ridotta funzione contrattile (FE media 22%) e portatori di ICD in prevenzione primaria, i livelli di PCR non erano predittivi della probabilità di terapie appropriate erogate dal defibrillatore.

NT-proBNP è secreto dal ventricolo in risposta ad un aumentato stretch dei miociti causato da un sovraccarico di volume o di pressione. Una metanalisi⁴⁸ che ha identificato 8 studi con 1.047 pazienti ha evidenziato che livelli sopra la mediana dei singoli studi di questo marker (o del BNP) aumentavano il rischio di morte o aritmie ventricolari indipendentemente dalla presenza o meno di un ICD. Tale associazione è stata confermata dal CAMI-GUIDE⁴⁶, in cui elevati valori di NT-proBNP predicevano sia la morte da scompenso che quella aritmica o gli episodi di VF/TV ma non purtroppo dal PROSE-ICD⁴⁷ in cui, pur confermando l'aumentato rischio di morte totale, non vi era un rapporto significativo con le terapie appropriate erogate dagli ICD.

Ulteriori studi sono quindi necessari per meglio capire se questi markers siano espressione di una maggiore gravità complessiva e quindi predittori di un aumento della mortalità totale o se possano invece effettivamente essere impiegati come strumento di stratificazione del rischio aritmico.

È indubbio che tutti i parametri che sono stati presi in considerazione, pur avendo validi presupposti, hanno però deluso le aspettative e non possono quindi al momento essere raccomandabili nell'identificazione dei soggetti destinati a trarre il maggiore beneficio dall'impianto di un ICD. Poiché l'origine delle aritmie ventricolari è multifattoriale e il peso relativo dei vari elementi eziologici varia da paziente a paziente e può inoltre modificarsi nel corso del tempo, è comprensibile che nessun marcatore da solo sia in grado di fornire risposte risolutive. La combinazione di più marcatori potrebbe migliorare la stratificazione del rischio e dati iniziali che vanno in questa direzione cominciano ad essere presenti in letteratura, ma al momento la frazione d'eiezione rimane l'unico strumento prognostico comunemente utilizzato. A conferma di ciò sono interessanti i dati che emergono da una recente survey dell'European Heart Rhythm Association⁴⁹, che ha valutato il comportamento di 31 centri europei e ha mostrato ad esempio che l'uso di HRV e SAECG non è mai preso in considerazione dal 74% dei centri, che l'87% non utilizza mai la MTWA e che, infine, il SEF viene eseguito routinariamente solo nel 3% delle strutture esaminate.

Prospettive future

Una possibile soluzione al problema potrebbe venire da un cambio di prospettiva che tenga conto, da un lato, della valutazione clinica dei pazienti, introducendo dei risk score concettualmente assimilabili a quel CHADS-VAsC che tanto successo ha avuto nell'influenzare la terapia anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale e, dall'altro, facendo ricorso alle più recenti metodiche diagnostiche di imaging.

Risk score clinici

Nel MUSTT⁷ pazienti con pregresso infarto, FE \leq 40% e TVNS venivano sottoposti a SEF. In caso di non inducibilità, i pazienti venivano seguiti in un registro mentre coloro che presentavano inducibilità di aritmie venivano randomizzati a terapia antiaritmica (ICD compreso) o non terapia antiaritmica.

Gli investigatori dello studio, analizzando le caratteristiche e l'outcome dei 674 pazienti inseriti nel registro o randomizzati a non terapia antiaritmica ¹¹, hanno creato due algoritmi di stratificazione del rischio, uno relativo alla mortalità totale (tab. I) ed uno relativo a morte aritmica o arresto cardiaco (tab. II). Il punteggio che si può così ottenere per ogni singolo paziente predice il rischio a due anni dei due differenti tipi di mortalità con l'ausilio del grafico riportato in figura 1. Questo sistema, che con l'eccezione del SEF impiega tutte le variabili cliniche facilmente ottenibili in ogni paziente, ha il pregio di stratificare il rischio non solo in base al grado di disfunzione ventricolare sinistra così che, in accordo alla presenza di altri fattori di rischio, la prognosi di soggetti con FE \leq 30% (e quindi attualmente candidati ad ICD) non è necessariamente peggiore di quella di soggetti con valori di FE tra 30 e 40% ma con maggiore presenza degli altri fattori di rischio.

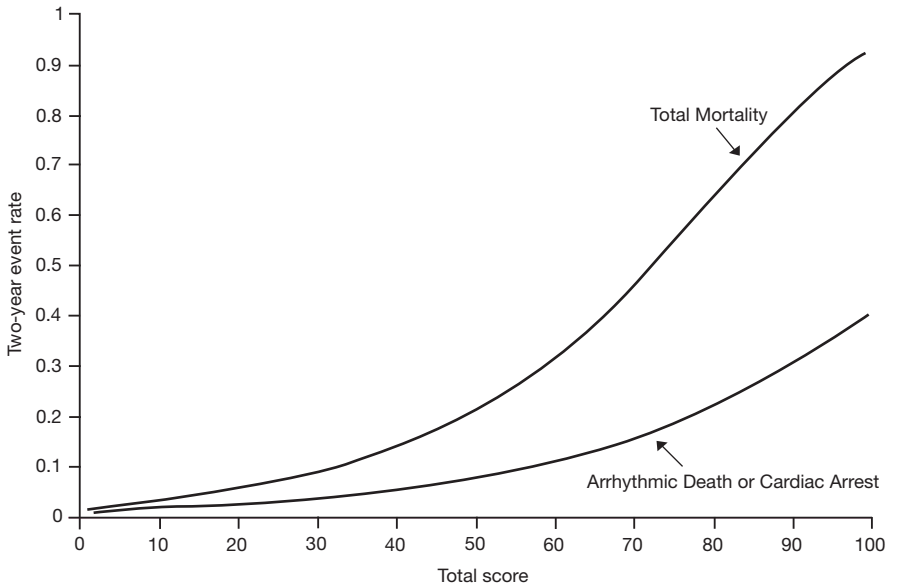
Nella popolazione arruolata nello SCD-HeFT ⁹ è stata testata in maniera prospettica l'utilità di una versione modificata di un altro modello clinico di predizione del rischio di mortalità, il Seattle Heart Failure Model (SHFM) inizialmente sviluppato per la popolazione del PRAISE. L'ipotesi di base era che l'uso dell'ICD fornisce maggior beneficio nei pazienti a minor rischio nei quali la SCD prevale rispetto alle altre forme di morte. L'applicazione di tale modello ⁵⁰, che si basa su 15 variabili cliniche (età, sesso, pressione arteriosa sistolica, eziologia ischemica della cardiopatia, classe NYHA, FE, uso di ACE-inibitori, uso di bloccanti del recettore dell'angiotensina, uso di beta-bloccanti, uso di statine, dose in mg/kg di furosemide, sodiemia, uso di digossina, uso di carvedilolo, creatininemia) ha permesso di dividere i pazienti in 5 quintili. La

Tabella I - Calculation of total mortality score.

EF \leq 20	20
For values of EF between 20 and 40, add 1 point for each EF point <40	
EF=40	0
IVCD or LBBB	12
NYHA functional class	
Class III	14
Class II	7
Inducible VT	8
Age \geq 80 yrs	15
For each year between 50 and 80, add 0.5 point	
Age \leq 50 yrs	0
No prior CABG	7
History of atrial fibrillation	11
History of congestive heart failure	13

Tabella II - Calculation of arrhythmic death/cardiac arrest score.

Inducible VT	17
History of CHF	19
Patient enrolled as inpatient	17
EF \leq 20	20
For values of EF between 20 and 40, add 1 point for each	
EF point <40	0
NSVT not discovered within 10 days after CABG	17
IVCD or LBBB	10



Score	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
TM	2	3	3	4	5	7	9	11	14	17	21	26	32	36	46	56	63	72	80	87	93
AD/CA	1	2	2	2	3	3	4	4	6	6	8	9	11	13	15	18	21	25	29	33	41

Fig. 1. Rappresentazione grafica dell'algoritmo di predizione del rischio di eventi a due anni.

riduzione della mortalità totale operata dall'ICD nella popolazione complessiva dello studio era del 27% ma tale valore variava sensibilmente in base al quintile di rischio, andando dal 54% nei pazienti appartenenti al primo quintile, passando al 31% negli appartenenti al quarto quintile fino ad annullarsi nei soggetti del quinto quintile. Analogamente, la riduzione della SCD era del 62% nell'intera popolazione ma con una variazione dall'88% del primo quintile a solo il 24% del quinto quintile. L'applicazione di tale modello permetterebbe quindi di evidenziare un sottogruppo di pazienti con un profilo di rischio talmente elevato da non ricavare alcun beneficio dall'impianto di un ICD, pur rientrando nelle condizioni individuate dalle attuali linee guida.

Un successivo calcolatore del rischio finalizzato a predire l'efficacia degli ICD, più agile dei precedenti, è stato desunto dalla popolazione del MADIT II⁸. I pazienti sono stati caratterizzati in base alla presenza di 5 fattori di rischio puramente clinici: età > 70 anni, classe NYHA > II, azotemia > 26 mg/dl, presenza di fibrillazione atriale, durata del QRS > 120 msec. Al termine di un follow-up di circa 8 anni, la probabilità di morte nell'intera popolazione era del 54% con i soggetti trattati con ICD che beneficiavano di una riduzione significativa di tale rischio rispetto a coloro che erano stati inclusi nel gruppo placebo (50 vs 64%, p < 0.001). L'effetto benefico dell'ICD non era però omogeneo in tutta la popolazione ma differiva in base al numero di fattori di rischio presenti; era infatti massimo nei soggetti senza alcun fattore di rischio (sopravvivenza dei pazienti con ICD 75% vs 58% dei pazienti non-ICD), intermedio nei pazienti con 1 o 2 fattori di rischio (sopravvivenza dei pazienti

con ICD 47% vs 31% dei pazienti non-ICD) ed assente in coloro che presentavano almeno 3 fattori di rischio (sopravvivenza dei pazienti con ICD 19% vs 17% dei pazienti non-ICD) e che costituivano il 17% dell'intera popolazione. Limitando l'impianto dell'ICD ai soli pazienti con non più di due fattori di rischio, il numero di ICD impiantati necessari per salvare una vita si riduceva a 6⁵¹.

Un ulteriore modello è stato elaborato avvalendosi dei dati del Medicare americano relativi a circa 45.000 pazienti portatori di ICD⁵². L'acronimo SHOCKED, appositamente ideato, deriva dai 7 fattori di rischio presi in considerazione in questo calcolatore del rischio: Seniors (età > 75 anni), Heart failure (classe III NYHA), Out of rhythm (per la presenza di fibrillazione atriale), Chronic obstructive pulmonary disease (BPCO), Kidney disease (malattia renale cronica), Ejection fraction (FE ≤ 20%) e Diabete mellito. Ognuno di questi fattori di rischio corrisponde ad un punteggio e la somma totale permette di calcolare, con l'ausilio del normogramma riportato in figura 2, la probabilità di sopravvivenza a 4 anni. La mortalità totale aumenta nei vari quintili di rischio, raggiungendo ad esempio il 65% a 3 anni nei pazienti con > 246 punti totali. La stima della mortalità complessiva attesa, ottenibile mediante il calcolo di questi facili parametri clinici, potrebbe quindi influenzare la decisione di impiantare o meno un ICD.

I risultati di questi studi sembrano assai interessanti anche per la facilità ed economicità dell'acquisizione dei dati necessari, ma devono comunque essere sottoposti a verifica in trial appositamente disegnati.

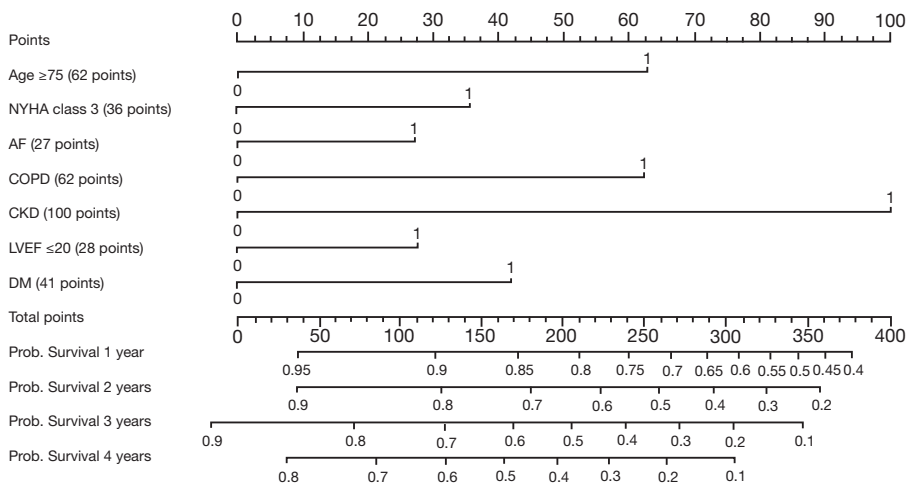


Fig. 2. Normogramma per determinare la probabilità di sopravvivenza dopo impianto di ICD. Per ottenere i punti relativi ad ogni singola variabile, tracciare una linea verticale che congiunga il valore (0 o 1) della variabile con la linea dei punti. Una volta sommati i punti di tutte le variabili, tracciare una linea verticale che unisca il punteggio totale con le linee indicanti le probabilità di sopravvivenza.

Metodiche di imaging

Scintigrafia miocardica con ¹²³I-MIBG

È stato dimostrato che un'alterata innervazione simpatica aumenta le aritmie ventricolari⁵³ mentre una maggior deprivazione dell'innervazione simpatica cardiaca è associata ad un peggioramento della prognosi dei soggetti con scompenso cardiaco⁵⁴. Una diagnostica per immagini del sistema neuronale simpatico a livello del cuore è possibile grazie al ¹²³I-MIBG, che è un falso neurotrasmettitore adrenergico, con un meccanismo di reuptake simile a quello della norepinefrina.

¹²³I-MIBG non viene metabolizzato e non interagisce coi recettori postsinaptici, permettendo immagini scintigrafiche, precoci (15 minuti dopo la somministrazione) e tardive (dopo 4 ore). Tre parametri sono stati presi in considerazione: il rapporto cuore/mediastino, espressione dell'uptake tardivo, la velocità di wash-out della molecola dal miocardio e il defect score, ossia la somma di tutti i segmenti cardiaci con alterazioni dell'innervazione.

Un basso uptake, cioè un basso rapporto cuore/mediastino, è fortemente correlato con una prognosi sfavorevole e sembra predire un aumentato rischio di aritmie e SCD⁵⁵. Un aumentato wash-out, invece, è un predittore della sopravvivenza globale piuttosto che degli eventi cardiaci⁵⁶. È stato quindi ipotizzato che l'uptake tardivo sia un marker di SCD ed il wash-out un marker di morte non aritmica. La combinazione dei due parametri potrebbe essere quindi di estremo ausilio nell'identificazione dei soggetti da impiantare con ICD, con l'uptake capace cioè di identificare i soggetti con verosimile beneficio dal device e con il wash-out a delineare invece i pazienti con una bassa probabilità di giovare dall'ICD. L'ADMIRE-HF⁵⁷ ha valutato il ruolo della scintigrafia con ¹²³I-MIBG, più specificatamente del rapporto cuore/mediastino, nell'identificare i pazienti con scompenso a maggiore probabilità di eventi cardiaci avversi (peggioramento della classe funzionale, eventi aritmici potenzialmente fatali o morte cardiaca). Lo studio includeva 961 pazienti con FE ≤ 35% e classe NYHA II o III seguiti per due anni. Un normale (> 1.6) rapporto cuore/mediastino era associato con una sopravvivenza a due anni libera da eventi dell'85% contro il 63% di coloro che avevano un rapporto cuore/mediastino < 1.6.

Un valore < 1.2 comportava un aumento di 10 volte del rischio di eventi cardiaci avversi rispetto a chi aveva un rapporto ≥ 1.6. Un totale di 86 soggetti (9%) ha sperimentato un evento aritmico non fatale (63 pazienti) o una SCD (23 soggetti). Questi eventi aritmici erano significativamente più comuni nei soggetti con rapporto < 1.6 e la massima prevalenza di tali eventi si verificava per valori compresi tra 1.30 e 1.39. Un altro studio su 116 pazienti scompensati e portatori di ICD ha invece mostrato che un defect score > 26 identifica una maggiore probabilità di terapie appropriate del defibrillatore⁵⁸.

Questi dati, sebbene meritevoli di conferme in studi randomizzati, suggeriscono che lo studio della denervazione simpatica cardiaca mediante scintigrafia con ¹²³I-MIBG può migliorare la stratificazione del rischio di SCD in pazienti candidati ad impianto di ICD.

Risonanza Magnetica (RM) cardiaca

Sebbene i meccanismi sottostanti la SCD siano scarsamente caratterizzati, vi è un'emergente evidenza che la fibrosi miocardica, sia nelle cardiopatie ischemiche che non ischemiche, possa costituire il substrato per aritmie ventricolari da rientro. Le sequenze di RM ottenute 10 minuti dopo l'infusione di gadolinio possono mettere in evidenza il Late Gadolinium Enhancement (LGE), cioè la presenza di aree di accumulo di gadolinio, espressione di fibrosi miocardica, infiammazione, cicatrice o espansione dell'interstizio miocardico, conseguenza di una cardiomiopatia infiltrativa.

È interessante segnalare che la presenza e l'estensione delle zone di fibrosi non sono necessariamente concordanti col valore della FE, in quanto alcuni pazienti con fibrosi estesa possono comunque avere una FE conservata sia perché la fibrosi non è a tutto spessore e/o per un'ipercinesia dei segmenti remoti alla zona fibrotica^{59,60}, al contrario soggetti senza fibrosi possono ciò nonostante presentare una riduzione della FE^{61,62}. Il ruolo della RM con LGE nel predire l'occorrenza di aritmie ventricolari in pazienti portatori di ICD è stato investigato in numerosi studi che hanno mostrato un rapporto tra presenza ed estensione della fibrosi e rischio di eventi aritmici e, al contrario, una conseguente buona prognosi nei soggetti senza aree di fibrosi. Sulla base di questi studi, la metodica è stata proposta per la stratificazione del rischio di SCD e la selezione dei soggetti destinati a ricevere l'impianto di un defibrillatore.

Una recente meta-analisi⁶³ ha preso in considerazione 11 studi sull'argomento, per complessivi 1.063 pazienti con ridotta FE, con cardiomiopatia sia ad eziologia ischemica che non ischemica e ha confermato la forte associazione tra estensione della fibrosi ventricolare sinistra e l'occorrenza di eventi aritmici ventricolari. Una maggior estensione della fibrosi si associava infatti ad un aumento di più di 4 volte (RR 4.33) del rischio aritmico (fig. 3). Altro dato importante è che il potere prognostico della RM con LGE risultava essere indipendente dal valore della FE.

Al momento vi sono però ancora delle zone d'incertezza sull'uso della RM, ad esempio relativamente alla metodologia per la quantificazione della fi-

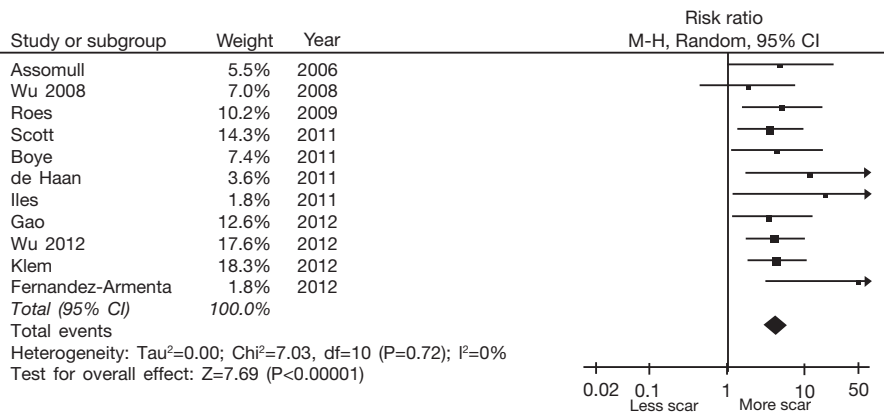


Fig. 3.

broso, visto che nei differenti studi sono stati utilizzati approcci diversi, oscillanti dalla semplice valutazione visuale all'uso di metodi semi-automatici. Non è neanche ancora chiaro quali, tra la quantità totale di fibrosi, l'estensione trasmurale della stessa o le dimensioni della zona grigia perifibrotica, siano gli elementi prognostici dotati di maggior significato nella predizione del rischio aritmico. Rimane anche da valutare il possibile significato prognostico aggiuntivo fornito dalla combinazione di questi parametri. Infine, non deve essere dimenticato che tutti i dati al momento disponibili derivano da studi osservazionali, che dimostrano appunto un'associazione tra la fibrosi identificata con la RM e le aritmie ventricolari, ma che non sono però sufficienti a provare che la metodica possa essere utilmente impiegata per selezionare i pazienti destinati a trarre il maggior beneficio dall'impianto di un ICD.

Nonostante tutte le incertezze che sono state appena sottolineate, l'individuazione delle zone di fibrosi con RM sembra però essere il più promettente strumento di stratificazione prognostica a disposizione per la selezione dei candidati ad ICD.

Conclusioni

Il bisogno di una migliore selezione dei pazienti destinati ad impianto di ICD è tutt'ora molto sentito. Le attuali linee guida basate sostanzialmente solo sul valore di FE conducono, come detto, ad impiantare defibrillatori anche in molti pazienti che non se ne beneficeranno o perché il loro rischio di morte non aritmica è talmente alto da annullare il beneficio dell'ICD o perché, al contrario, la loro prognosi è comunque buona anche senza il ricorso al defibrillatore.

I vari marcatori di rischio presi in considerazione nel corso degli anni: aritmie ventricolari spontanee, markers biochimici, parametri espressione di rallentata conduzione dell'impulso elettrico, di eterogeneità della ripolarizzazione ventricolare o di un alterato tono autonomico, hanno sostanzialmente tutti deluso le attese rendendosi poco utili per un'effettiva utilizzazione clinica.

Una possibile soluzione al problema potrebbe venire dalla combinazione tra loro dei vari marcatori fin qui valutati. Alternativamente, si può ipotizzare una strategia che tenga conto delle caratteristiche cliniche dei soggetti per escludere dall'impianto il sottogruppo di pazienti che gli algoritmi di stratificazione del rischio identificano come a più alto rischio di morte totale e che pertanto non avranno beneficio dall'impianto di un ICD. Questo sottogruppo non è numericamente trascurabile, rappresentando infatti circa il 15-20% dei possibili candidati. Nei restanti soggetti il dato della FE potrebbe essere implementato con le informazioni prognostiche derivate dalle più recenti metodiche diagnostiche di imaging, con particolare riferimento alla risonanza magnetica, che sembra essere al momento uno strumento di stratificazione del rischio di SCD assai promettente. È ovviamente assai auspicabile che ognuna di queste strategie venga validata da studi prospettici e randomizzati appositamente disegnati, anche se rimane forte il dubbio che il principale sponsor della ricerca, l'industria, possa non essere eccessivamente motivato a sostenere trials che possano in realtà esitare in una riduzione del numero dei defibrillatori impiantati.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgeis AP, Dubois-Arbouw WL 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; 30:1500-05
- 2) *Myerburg RJ.* Sudden cardiac death: exploring the limit of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:368-381
- 3) The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of anti-arrhythmic drug-therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337:1576-83
- 4) *Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al.* Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverted defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101:1297-1302
- 5) *Kuck KH, Cappato R, Siebels J et al.* Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg. *Circulation* 2000; 102:748-754
- 6) *Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al.* Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40
- 7) *Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al.* A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1882-90
- 8) *Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:887-883
- 9) *Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-237
- 10) *Tracy CM, Epstein AE, DiMarco JP et al.* 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1297-1313
- 11) *Buxton AE, Lee KL, Hafley GE et al.* Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1150-57
- 12) *Buxton AE, Sweeney MO, Wathen MS et al.* QRS duration does not predict occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:310-316
- 13) *Huikuri JE, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R et al.* Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30:689-698
- 14) *McClements BM, Adgey AA.* Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1419-27
- 15) *Savard P, Rouleau JL, Ferguson J et al.* Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age and myocardial infarction location. *Circulation* 1997; 96:202-213
- 16) *Gomes JA, Cain ME, Buxton AE et al.* Prediction of long-term outcome by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104:436-441
- 17) *Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP et al.* Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction, the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2275-84

- 18) Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2247-53
- 19) Ikeda T, Yoshino H, Sugi K et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative color study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2268-74
- 20) Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337:1569-75
- 21) Bigger JT jr, Whang W, Rottman JN et al. Mechanisms of death in the CABG-Patch trial: a randomized trial of implantable cardiac defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999; 99:1416-21
- 22) Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1820-27
- 23) Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:471-479
- 24) Gold MR, Lp JH, Costantini O et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction. *Circulation* 2008; 118:2022-28
- 25) Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J et al. Does microvolt T-wave alternans testing predicts ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1607-15
- 26) Davey P. QT interval and mortality from coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42:359-384
- 27) Grimm W, Christ M, Bach J et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg cardiomyopathy study. *Circulation* 2003; 108:2883-91
- 28) Gang Y, Ono T, Hnatkova K et al. QT dispersion has no prognostic value in patients with symptomatic heart failure: an ELITE II substudy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:394-400
- 29) Sakabe K, Ikeda T, Sakata T et al. Comparison of T-wave alternans and QT interval dispersion to predict ventricular tachyarrhythmia in patients with dilated cardiomyopathy and without antiarrhythmic drugs: a prospective study. *Jpn Heart J* 2001; 42:451-457
- 30) Brendorp B, Elming H, Jun L et al. Effect of dofetilide on QT dispersion and the prognostic implications of changes in QT dispersion for patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:201-6
- 31) Brendorp B, Elming H, Jun L et al. QT dispersion has no prognostic information for patents with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation* 2001; 103:831-835
- 32) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:478-484
- 33) Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:2481-88
- 34) Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004; 109:990-996
- 35) Ghuran A, Reid F, La Rovere MT et al. Heart rate turbulence-based predictors of

- fatal and nonfatal cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2002; 89:184-190
- 36) Grimm W, Schmidt G, Maisch B *et al.* Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:819-824
 - 37) Bauer A, Barthel P, Schneider R *et al.* Improved stratification of autonomic regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J* 2009; 30:576-583
 - 38) Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM *et al.* Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm* 2010; 7:229-235
 - 39) Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG *et al.* Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87:312-322
 - 40) Hartikainen JE, Malik M, Staunton A *et al.* Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:296-304
 - 41) Mikkalio TH, Barthel P, Schneider R *et al.* Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005; 26:762-769
 - 42) Kadish A, Dyer A, Daubert JP *et al.* Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:2151-58
 - 43) Buxton AE, Lee KL, Di Carlo L *et al.* Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at high risk for sudden death. *N Engl J Med* 2000; 342:1937-45
 - 44) Blangy H, Sadoul N, Dousset B *et al.* Serum BNP, hs-C-reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction. *Europace* 2007; 9:724-729
 - 45) Biasucci LM, Giubilato G, Biondi-Zoccai G *et al.* C reactive protein is associated with malignant ventricular arrhythmias in patients with ischemia with implantable cardioverter-defibrillator. *Heart* 2006; 92:1147-48
 - 46) Biasucci LM, Bellocchi F, Landolina M *et al.* Risk stratification of ischemic patients with implantable cardioverter defibrillators by C-reactive protein and a multi-markers strategy: results of the CAMI-GUIDE study. *Eur Heart J* 2012; 33:1344-50
 - 47) Cheng A, Zhang Y, Blasco-Colmenares E *et al.* Protein biomarkers identify patients unlikely to benefit from primary prevention ICDs: findings from the PROSE-ICD study. *Circ ARRH Electroph* 2014; DOI 10.1161/CIRCEP.113.001705
 - 48) Scott PA, Barry J, Roberts PR *et al.* Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:958-966
 - 49) Proclemer A, Lewalter T, Bongiorno MG *et al.* Screening and risk evaluation for sudden cardiac death in ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013; 15:1059-62
 - 50) Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS *et al.* Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation* 2009; 120:835-842
 - 51) Barsheshet A, Moss AJ, Huang DT *et al.* Applicability of a risk score for prediction of the long-term (8-year) benefit of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:2075-79
 - 52) Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S *et al.* Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1647-55
 - 53) Simula S, Lakka T, Laitinen T *et al.* Cardiac adrenergic denervation in patients

- with non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:816-821
- 54) *Boogers MJ, Fukushima K, Bengel FM et al.* The role of nuclear imaging in the failing heart: myocardial blood flow, sympathetic innervation, and future applications. *Heart Fail Rev* 2011; 16:411-423
 - 55) *Verberne HJ, Somsen GA, Povinec P, van Eck-Smit BLF, Jacobson AF.* Impact of mediastinal, liver and lung 123I-metaiodobenzylguanidine (123I-MIBG) washout on calculated 123I-MIBG myocardial washout. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:1322-28
 - 56) *Yamada T, Shimonagata T, Fukunami M, et al.* Comparison of the prognostic value of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and heart rate variability in patients with chronic heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:231-238
 - 57) *Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al.* Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure: results of the prospective ADMIRE-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2212-21
 - 58) *Boogers MJ, Borleffs CJW, Henneman MM, et al.* Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-I MIBG imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2769-77
 - 59) *Wu E, Judd RM, Vargas JD et al.* Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001; 357:21-8
 - 60) *Mahrholdt H, Wagner A, Parker M, et al.* Relationship of contractile function to transmural extent of infarction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:505-12
 - 61) *Bello D, Shah DJ, Farah GM, et al.* Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation* 2003; 108:1945-53
 - 62) *McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al.* Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003; 108:54-9
 - 63) *Scott PA, Rosengarten JA, Curzen NP et al.* Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging for the prediction of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:1019-27