



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

VARESE

Dipartimento di Fisiologia Clinica e Sperimentale

Direttore: Prof.ssa D. Negrini

Confronto tra MTWA e MIBG nella stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa: studio pilota

Relatore:

Chiar.mo Prof. J. A. Salerno-Uriarte

Correlatori:

Dr. S. Ghiringhelli

Dr. F. Caravati

TESI DI DOTTORATO:

Stefania Falcone

Matr.616094

Anno Accademico 2013/2014

I parte:

Introduzione

Lo scompenso cardiaco ha una prevalenza quasi epidemica nel mondo occidentale -10% della popolazione di età > 75 anni- e, nonostante i progressi della terapia farmacologica e della terapia di rivascolarizzazione miocardica nella cardiopatia ischemica, la prevenzione ed il trattamento della morte improvvisa (MCI) rimangono ancora una sfida della cardiologia moderna. La morte improvvisa risulta infatti la complicanza fatale più frequente in tale categoria di pazienti.

Dal punto di vista epidemiologico, nel mondo Occidentale l'incidenza globale di MCI in una popolazione adulta non selezionata (che include sia soggetti cardiopatici noti che non) è pari a 1-2/1.000 soggetti (0,1-0,2%) all'anno, fino ad arrivare a un'incidenza di 8 casi/1000 per anno in persone di età > 60 anni.^{1 2}
³Ovviamente, se si selezionano sottogruppi di popolazione a rischio per la presenza di fattori di rischio coronarico, l'incidenza annua aumenta più di 10 volte. In particolare, restringendo il campo ad una categoria di soggetti a più alto rischio, fra i pazienti affetti da cardiopatia ischemica e disfunzione di pompa cardiaca il 7-10% muore ogni anno di MCI^{4 5}, e fra quelli affetti da cardiomiopatia dilatativa non ischemica tale percentuale risulta essere pari a 3-5% ogni anno.⁶

In questa categoria di pazienti (cardiopatia ischemica o cardiomiopatia dilatativa non ischemica in presenza di disfunzione ventricolare sinistra), la prevenzione primaria della MCI trova fondamento, oltre che nella terapia farmacologica ottimizzata, nell'impianto del defibrillatore automatico (Implantable Cardioverter Defibrillator-ICD), in grado di riconoscere le tachiaritmie ventricolari e di interromperle con una sensibilità ed una efficacia prossime al 100%.

Nel decennio appena trascorso numerosi studi randomizzati controllati (quali MADIT I/⁷II⁸, MUSTT⁹, CABG¹⁰, COMPANION¹¹, CAT¹², AMIOVIRT¹³, DEFINITE¹⁴, DINAMIT¹⁵, SCD-HeFT¹⁶) hanno dimostrato il grande beneficio offerto dal defibrillatore impiantabile rispetto alla sola terapia medica, tanto che le attuali linee guida all'impianto dell'ICD dell'AIAC e le linee guida dell'ACC/AHA/ESC raccomandano l'impianto di defibrillatore automatico in prevenzione primaria a tutti i pazienti affetti da cardiopatia ischemica post-infartuale e cardiomiopatia dilatativa non ischemica con frazione di eiezione (FEVs) ≤ 30-35% in classe

funzionale NYHA II/III e terapia medica ottimizzata, con un'aspettativa di vita di almeno un anno (classe I, livello di evidenza A).¹⁷¹⁸

Tuttavia le attuali linee guida non forniscono elementi di supporto per una più appropriata interpretazione di tali raccomandazioni quali score prognostici di sopravvivenza, informazioni dettagliate sulla frequenza e l'entità degli effetti indesiderati o ragionevoli ed eticamente accettabili limiti di rapporto costo-efficacia.

In letteratura non mancano segnalazioni di dubbi.^{19 20} In Italia in particolare questa condizione di incertezza nella pratica clinica è stata ben documentata da due iniziative condotte dall'Area Aritmie dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). La prima, effettuata nel 2009 sul comportamento delle Unità Operative di Cardiologia italiane riguardo all'indicazione all'impianto di un ICD, da cui emerge che in circa un terzo dei centri italiani i pazienti vengono impiantati senza alcuna preliminare selezione, in un altro terzo viene fatto un uso inappropriato di test strumentali prima dell'impianto, solo nel 5% vengono usati degli score prognostici clinici per valutare la probabilità di sopravvivenza prima dell'impianto.²¹ La seconda, un'inchiesta a cui hanno aderito 684 cardiologi italiani, da cui emerge che il 72% considera le attuali LG non sufficientemente esaurienti per risolvere i dubbi quotidiani.²²

L'analisi della realtà quotidiana ha inoltre evidenziato che il beneficio della terapia con ICD nella prevenzione della MCI non sembra distribuirsi omogeneamente nella popolazione trattata^{23 24} e che l'utilizzo degli ICD, soprattutto dopo le sostituzioni, si associa a complicanze ed effetti indesiderati quali infezioni, shock inappropriati, malfunzionamenti strutturali, che riducono nettamente la qualità di vita del paziente.^{25 26 27} Inoltre, non sono da sottovalutare problematiche etiche legate all'impianto, poiché proprio l'efficacia dell'ICD nel ridurre la mortalità in pazienti a rischio di aritmie ventricolari maligne aumenta la probabilità che tali soggetti sviluppino malattie terminali, dovendo talvolta prendere in considerazione la possibilità della disattivazione del device. Non sono infine da nascondere problematiche economiche legate all'analisi dei costi di impianto e sostituzioni.

Tali aspetti sono di cruciale rilevanza soprattutto in considerazione del fatto che dall'analisi dei trials è emerso che il 95% degli ICD impiantati rimangono silenti. Pertanto, identificare quel 5% di pazienti che sicuramente presenteranno un'aritmia ventricolare minacciosa, allo scopo di ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia con defibrillatore impiantabile, è una sfida nell'ambito della ricerca cardiovascolare.

Ad oggi, la stratificazione del rischio aritmico prende in considerazione diversi parametri clinici, funzionali, elettrici, ormonali ed emodinamici.

- *Funzionalità del ventricolo sinistro.* E' ad oggi il criterio dirimente sulla cui base individuare i pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra, in cui prendere quindi in considerazione la possibilità e la necessità di un impianto di ICD; risulta un parametro facilmente misurabile mediante l'esecuzione di ecocardiogramma o di ventricolografia con radionuclide. La depressa funzionalità sistolica del ventricolo sinistro è considerata uno dei maggiori predittori di morte cardiaca.

- *Aspettativa di vita.* Il criterio di un'aspettativa di vita > 1 anno indipendentemente dal tipo di mortalità, cardiovascolare o non cardiovascolare, deriva da tre osservazioni strettamente correlate: la prima è che nei pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria di MCI, il beneficio in termini di numero di pazienti necessari per salvare una vita migliora proporzionalmente oltre l'anno di follow-up; la seconda è che il follow-up ad 8 anni dello studio MADIT II ha dimostrato che le curve di sopravvivenza iniziano a divergere significativamente solo dopo un anno; la terza è che la terapia con ICD diventa economicamente attraente se la sopravvivenza del paziente è di almeno 3 anni.²⁸
²⁹ ³⁰ Pertanto individuare pazienti con un'aspettativa di vita > 1 anno ha una ricaduta sia clinica che farmaco-economica. Finora la stratificazione prognostica del rischio di morte a 1 anno nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra è stata affidata alla valutazione soggettiva del singolo medico in funzione delle proprie conoscenze; tuttavia stanno maturando vari modelli di score prognostici al fine di effettuare una valutazione più oggettiva e riproducibile. Tra i più validi score, sono da considerarsi il Seattle Heart Failure Model (SHFM)³¹ ed il Cardiac and Comorbid Conditions Heart Failure (3C-HF).³² Il primo è stato validato

sui dati di tre studi e due registri per un totale di 9942 pazienti sottoposti ad impianto di ICD, appartenenti a tutte le classi funzionali NYHA. Tuttavia si trattava di pazienti di età piuttosto bassa (61 ± 12 anni), quindi privi di comorbidità significative, ed il cui follow-up probabilmente è stato influenzato dalla presenza del dispositivo stesso. Il 3C-HF score invece ha cercato di superare i limiti del precedente, essendo derivato da una popolazione ambulatoriale con caratteristiche (in termini di età e di prevalenza delle comorbidità) più aderenti alla realtà epidemiologica della pratica quotidiana. Esso è basato su 11 variabili, di cui 6 relative alle condizioni cardiache (es. classe NYHA, valvulopatia severa, fibrillazione atriale, uso o no di farmaci beta-bloccanti ecc.), 4 alle comorbidità ed una variabile legata all'età, identificando tre classi di rischio rispetto alla probabilità di morte a un anno: basso, medio ed elevato. Inoltre, il modello suddetto è stato validato su 1138 pazienti candidati all'ICD ma non impiantati, quindi il follow-up, diversamente che nel SHFM, non è stato condizionato dalla presenza stessa del device.

- *Caratteristiche cliniche.* Alcune analisi retrospettive nell'ambito dei trials di prevenzione primaria hanno evidenziato come alcune caratteristiche cliniche abbiano un ruolo determinante nell'impatto prognostico in termini di mortalità del paziente. Ad esempio, nello studio MADIT II i pazienti con insufficienza renale avanzata rappresentavano un sottogruppo ad alto rischio di mortalità (50% a 2 anni) nei quali l'impianto di un ICD non conferiva nessun beneficio. Nei restanti pazienti, 5 semplici fattori clinici (classe funzionale, età, presenza di fibrillazione atriale, azotemia > 26 mg/dL, durata del QRS > 120 ms) permettevano di definire uno score di rischio ed identificare pazienti cui l'ICD conferiva differenti livelli di beneficio. Per tali motivi, la presenza di multiple comorbidità (molte delle quali sono entrate a far parte degli score precedentemente discussi) deve essere sempre soppesata con attenzione nel singolo paziente soprattutto se di età > 75 anni e l'indicazione all'impianto dovrebbe essere posta solo dopo adeguata valutazione complessiva comprendente anche un'adeguata informazione del paziente e dei familiari.

- *Valutazione del sistema nervoso autonomo.* Fra le misure di bilancio simpato-vagale, un particolare interesse riveste la turbolenza della frequenza cardiaca: *Heart Rate Variability*. Diversi studi hanno analizzato l'HRV in pazienti con infarto miocardico, nelle prime ore dopo l'evento. Dagli esami effettuati, si è osservata una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca, sia nel dominio del tempo che nel dominio della frequenza, a significato di uno spostamento dell'equilibrio simpato-vagale verso una predominanza simpatica. In questi pazienti, una depressione delle HRV è risultata essere un predittore di mortalità totale e mortalità aritmica, indicando come periodo migliore per eseguire quest'esame la settimana successiva all'evento ischemico. Quindi nei pazienti colpiti da infarto miocardico, la variabilità R-R sembra predire la mortalità da ogni causa, così come la frazione d'eiezione e gli episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS). Risultati simili si sono ottenuti nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa, in cui la variabilità R-R appare il predittore più sensibile di eventi aritmici.³³

- *Parametri Elettrici:*

- *la durata del QRS e la dispersione del QT* all'ECG Gramma basale. La durata del QRS rispecchia il tempo della conduzione interventricolare e identifica la presenza di ritardi o di blocchi che, prolungando la conduzione, creano un aumento della dispersione della ripolarizzazione e quindi un'instabilità elettrica con possibili effetti pro-aritmici. I primi studi osservazionali in pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra sembravano suggerire che la durata del QRS potesse essere predittore di mortalità cardiaca^{34 35}. Anche in un sottogruppo di analisi dello studio MUSTT, studio randomizzato e controllato, si era giunti a conclusione che la durata del QRS, ed in particolare la presenza di blocco di branca sinistra (BBS), risultavano fattori predittivi indipendenti di MCI e di mortalità totale. Differenti conclusioni si sono invece evidenziate nei primi report dello studio MADIT II, dallo studio SCD-HeFT e da successive analisi³⁶ che non mostrano una significativa correlazione tra la durata del QRS e il rischio aritmico. I dati per i pazienti con cardiomiopatia dilatativa a genesi non ischemica sono più scarsi, ma comunque anch'essi non sembrano dare un buon significato predittivo di MCI o mortalità totale alla durata del QRS. Analoghe considerazioni

possono essere fatte per l'intervallo QT. La dispersione dell'intervallo QT è la differenza tra l'intervallo QT massimo e minimo all'ECG di superficie ed è indice della disomogeneità della refrattarietà ventricolare. Il prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti con infarto miocardico acuto, sembrava nei primissimi studi correlarsi con un aumento del rischio di MCI³⁷, ma successive valutazioni prospettiche non hanno confermato tale correlazione³⁸. Anche nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica la dispersione del QT sembra avere scarso potere prognostico³⁹. Concludendo, attualmente la dispersione dell'intervallo QT e la durata del QRS non sono considerate di per sé un utile strumento clinico per la stratificazione prognostica ma solo un indice indiretto di grossolane anomalie della ripolarizzazione ventricolare.

- i *complessi ventricolari ectopici*, definiti come più di 10 battiti ventricolari prematuri/h rilevati in 24 ore di registrazione ad ECG secondo Holter, e/o tachicardie ventricolari non sostenute, in particolare più di 10 TVNS^{40 41}, sono associati ad un aumento del rischio della mortalità in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-infartuale e non, in quanto indicatori di instabilità elettrica.^{42 43} L'esame elettrocardiografico sec. Holter ai fini della stratificazione del rischio aritmico è posto in classe IA dalle attuali LG.
- i *potenziali tardivi (SAECG)* sono espressione di una conduzione frammentata a livello miocardico; tali potenziali, dell'ampiezza di pochi microvolt, originano da aree miocardiche con parametri elettrofisiologici depressi ed alta probabilità che si generino rientri ma sono segnali con un voltaggio talmente basso che per il loro studio è necessario uno speciale elettrocardiografo. Il SAECG è in grado di analizzare la frequenza e la bassa ampiezza dell'ultima fase del QRS e, per essere considerato anormale, il potenziale tardivo deve avere le seguenti caratteristiche: una diffusione (filtered) del QRS > 114-120 msec; un segnale di bassa ampiezza > 38 msec; un indice medio del "square voltage" degli ultimi 40 msec del complesso QRS < 20 microV a 40Hz. Sebbene l'assenza di tutte e tre i parametri sembra dotata di buon valore predittivo negativo e che quindi questo esame possa essere utilizzato, in associazione ad altre valutazioni strumentali e non, per identificare pazienti a basso rischio di MCI, il valore prognostico complessivo, sia nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica che non, rimane incerto. ⁴⁴

➤ Lo *studio elettrofisiologico*. L'induzione di tachicardie ventricolari monomorfe, mediante stimolazione ventricolare programmata, predice un alto rischio di episodi aritmici futuri in pazienti con una storia d'infarto miocardico e ridotta FEVS, episodi sincopali, arresto cardiaco o TVNS sintomatiche. Sebbene l'inducibilità di aritmie ventricolari sia un predittore positivo per MCI, l'incapacità di evocare tachicardie ventricolari (TV) durante lo studio elettrofisiologico non necessariamente conferma una prognosi "benigna": diversi studi dimostrano infatti che i pazienti con una cardiopatia ischemica e con SEF negativo, rimangono ad alto rischio di MCI. Per quanto concerne i pazienti con cardiomiopatia non ischemica o ipertrofica, il valore predittivo del SEF riveste un ruolo ancora minore.^{45 46} Questi dati sono stati recepiti dalle LG ACC/AHA/ESC 2006 e riprese dalle LG AIAC 2011 che pongono rispettivamente in classe IIA e IB lo studio elettrofisiologico in pazienti con storia di infarto miocardico, FEVs < 40% e TVNS.

- *Microvolt T wave alternans (MTWA)*. L'alternanza da un battito all'altro dell'ampiezza e/o della morfologia dei segmenti ECG corrispondenti alla ripolarizzazione ventricolare -il tratto ST e l'onda T- è stata osservata in condizioni che favoriscono lo sviluppo di tachiaritmie, quali l'ischemia. La base elettrofisiologica sembra essere la *dispersione* spaziale e temporale della ripolarizzazione, che si verifica da un battito all'altro nelle cellule del mesocardio (cellule M), ed è un marker fondamentale di *instabilità elettrica* del miocardio, che quindi risulta predisposto allo *sviluppo di TV o FV*. L'alternanza elettrica può essere divisa in macroalternanza e microalternanza (MTWA). La prima è visibile sull'ECG di superficie ed è stata spesso associata a sopraslivellamenti del tratto ST: tuttavia è di scarsa utilità clinica perchè di rara osservazione. Nel 1986 Salerno-Uriarte et al⁴⁷ sono stati tra i primi a dimostrare una correlazione statisticamente significativa tra la comparsa di macro alternanza dell'onda T e TV durante un episodio ischemico. Durante lo studio, che ha arruolato 86 pazienti, la presenza di alternanza seguita da TV si è riscontrata nel 35% dei 46 pazienti con angina di Prinzmetal. Al contrario, nei restanti 40 pazienti che non hanno avuto episodi aritmici maggiori, non si è riscontrata la comparsa della macroalternanza dell'onda

T. Grazie al mappaggio cardiaco si è potuto constatare che l'alternanza dell'onda T era dovuta ad una variazione vettoriale intermittente della ripolarizzazione ventricolare.

La microalternanza non è identificabile ad occhio nudo in quanto misurabile solo a livello dei microvolt ed è stato possibile rilevarla grazie all'introduzione del metodo spettrale di Smith e Cohen nel 1988.

Si tratta, nella pratica, di un test ergometrico eseguito con uno speciale protocollo e con elettrodi dotati di sensori ad alta risoluzione, in cui il tracciato ECGrafico è collegato ad un software per l'analisi spettrale.

I primi dati relativi all'impiego della MTWA in questo ambito, sono stati riportati da Rosenbaum D. et al⁴⁸ nel 1994: essi hanno constatato che la presenza di microalterazioni dell'onda T era un forte indicatore di vulnerabilità per le aritmie ventricolari maligne in pazienti con patologia ischemica. Plurimi ed ampi studi condotti negli ultimi anni hanno analizzato l'utilità prognostica ed il valore predittivo della MTWA sia nell'ambito della cardiopatia ischemica che non (Hohnloser 2003⁴⁹, Bloomfield 2006⁵⁰, Ikeda 2006⁵¹, Costantini 2009⁵², Shizuta 2012⁵³). Lo studio ALPHA ⁵⁴ condotto dal Professor Salerno-Uriarte nel 2007, in soggetti affetti da cardiomiopatia dilatativa non ischemica in classe NYHA II-III e FEVs \leq 40%, ha dimostrato che l'analisi dell'alternanza dell'onda T è dotata di un elevato valore predittivo negativo, infatti la mortalità annua è risultata dell'1.2% nella popolazione con MTWA negativo.

Il più recente studio multicentrico di Merchant et al. ⁵⁵ cui ha contribuito anche il nostro Centro, per un totale di 2883 pazienti, ha mostrato che la negatività del test dell'alternanza dell'onda T consente di identificare una sottopopolazione con un rischio di MCI a due anni limitato a 0.9%. Questi risultati sono di tutto riguardo in quanto permetterebbero davvero di limitare gli impianti inappropriati degli ICD e di limitare i costi sia in termini economici che biologici.

Numerose meta-analisi confermano questo dato. La prima pubblicata nel 2005, condotta da Gehi et al.⁵⁶, prendendo in considerazione 19 studi, ha dimostrato un valore predittivo negativo della TWA pari a 97.2%. Successive metanalisi -come quella di Chan 2010- dimostra come, limitatamente ai pazienti che hanno effettuato il test in terapia beta-bloccante, il valore predittivo negativo della

MTWA raggiunge il 98%.⁵⁷ Anche Calò, in un'altra metanalisi (2011)⁵⁸, sottolinea l'importanza dell'esecuzione del test in terapia beta-bloccante, dimostrando come una MTWA positiva o indeterminata aumenta il rischio di MCI di 5 volte rispetto al gruppo con MTWA negativa, ma tale rischio arriva ad essere a 6 volte maggiore nei pazienti senza terapia beta-bloccante. Gli unici ampi studi infatti che non hanno ottenuto risultati positivi sulla metodica erano stati effettuati in sospensione di terapia beta-bloccante (Gold et al. 2008⁵⁹, Chow et al 2008⁶⁰).

In conclusione in base ai dati della letteratura, la MTWA associata alla valutazione della FEVs e della classe funzionale ed eseguita in terapia beta-bloccante, può significativamente contribuire alla stratificazione del rischio aritmico sia nei pazienti con cardiopatia ischemica che dilatativa non ischemica.

- *Studio della denervazione simpatica mediante scintigrafia miocardica con 123-iodobenzilguanidina (MIBG).* La disfunzione ventricolare sinistra è associata ad un'attivazione del sistema nervoso simpatico che rappresenta, nelle fasi iniziali, un meccanismo di compenso nel tentativo di mantenere costante il livello di perfusione multiorgano, attraverso l'aumento della frequenza e della portata cardiaca. Con il passare del tempo, tuttavia, l'attivazione beta-adrenergica induce un deterioramento della funzionalità cardio-circolatoria a causa di rimodellamento ventricolare negativo secondario a fibrosi, dilatazione ventricolare, apoptosi cardio-miocitaria mediante diversi meccanismi molecolari tra cui la produzione di una proteina pro-apoptotica (beta-adrenoceptor kinase o BARK), peggiorando così la contrattilità miocardica. Lo scompenso altera inoltre l'integrità delle fibre adrenergiche cardiache mediante down-regulation del sistema di uptake della noradrenalina, e questo riduce ulteriormente la regolazione e la pulsatilità della stimolazione adrenergica. La scintigrafia con 123-iodobenzilguanidina (MIBG), un analogo della noradrenalina, si è dimostrata un eccellente metodo di studio dell'attività simpatica cardiaca. Come la noradrenalina, infatti, il MIBG è interiorizzato a livello miocitario attraverso il sistema di uptake, ed è quindi espressione dell'integrità dello stesso. In caso di scompenso cardiaco, dunque, tale tracciante viene solo parzialmente captato

dalle sinapsi pre-gangliari per alterazione del sistema di uptake Na-dipendenti, stazionando negli spazi intersinaptici e diffondendo in organi aspecifici (quali il mediastino). Il riscontro mediante imaging di una riduzione del tracciante a livello cardiaco ed un suo incremento invece in altre sedi, espresso come un basso rapporto tra la concentrazione radioattiva del cuore rispetto al mediastino (rapporto H/M), sembra associata ad una maggior incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da scompenso.

Nella storia della letteratura, il primo studio che aveva dimostrato il valore prognostico del MIBG era stato quello di Merlet et al. nel 1992⁶¹ il quale, in 90 pazienti con FEVs < 45% e classe funzionale NYHA II-IV, aveva concluso che l'evidenza di un rapporto H/M < 1.20 era associato a peggior prognosi e bassa sopravvivenza. Studi molto più recenti hanno confermato l'importanza di tale parametro. Nagahara et al. nel 2008⁶² in uno studio prospettico su 54 pazienti già portatori di ICD ha osservato che un basso rapporto H/M era predittivo di shock appropriati indipendentemente dalla FEVs e dai livelli di BNP. Combinando i risultati della scintigrafia con parametri clinico-laboratoristici (BPN) ed ecocardiografici (FEVs)- in particolare, un rapporto H/M < 1,9, valori di BNP > 187 pg/ml e FEVs < 50%- venivano identificati quei pazienti a più alto rischio di eventi e che pertanto traevano il maggior beneficio dall'ICD. Alla stessa conclusione è giunto, due anni più tardi, Cao et al.⁶³, che ai tre parametri suddetti aggiungeva la classe funzionale NYHA quale predittiva di eventi e riduceva il cut-off del rapporto H/M a 1.68.

Un altro studio pubblicato nel 2009 da Tamaki et al.⁶⁴ ha evidenziato l'importanza di un altro parametro desumibile dall'esame scintigrafico con 123-MIBG: il washout rate (WR), cioè la quantità di tracciante che entra in circolo a causa del ridotto reuptake miocardico. Un elevato WR era associato a prognosi severa nei pazienti affetti da SCC moderato-grave.

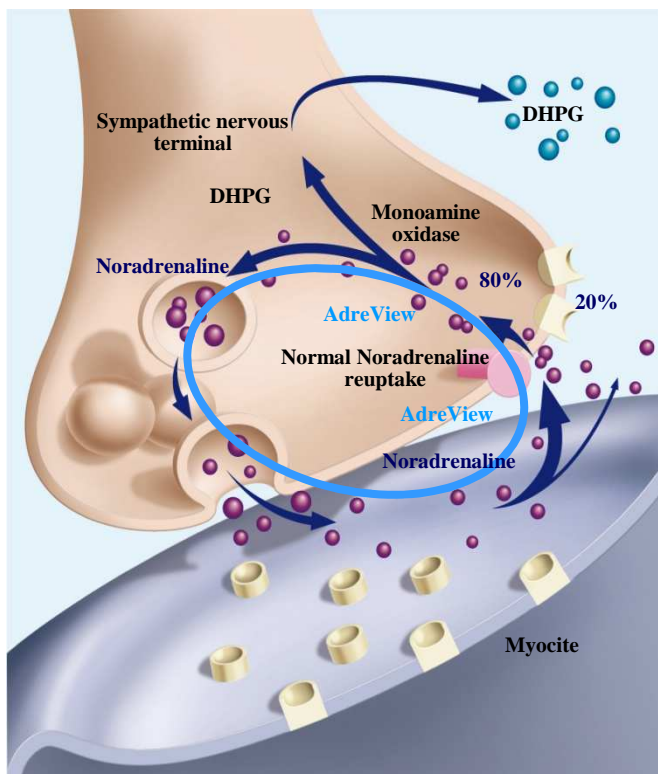
Momose et al., in uno studio effettuato su 86 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa non ischemica, concludeva che i principali indicatori di prognosi sfavorevole risultavano una FEVs < 30%, un WR > 50% ed un rapporto H/M < 1.45 e che il WR risultava indicatore indipendente di morte cardiaca improvvisa.

Un altro importante recente lavoro che ha analizzato in dettaglio il valore prognostico della scintigrafia con MIBG è quello di Boogers et al⁶⁵, studio prospettico in cui, come nel lavoro di Nagahara, endpoint primario era la capacità del MIBG di predire gli shock appropriati dell'ICD nei 116 pazienti arruolati. Dopo un follow-up medio di 23±15 mesi il 21% della casistica aveva subito uno shock appropriato e l'esame scintigrafico, associato allo studio della perfusione miocardica (SPECT), si era rivelato capace di predire gli eventi. Più specificatamente, i pazienti con MIBG SPECT score > 26 hanno presentato un rischio di intervento dell'ICD 13 volte superiore rispetto a quelli con MIBG SPECT score inferiore.

Il primo ampio studio prospettico multicentrico sul valore della scintigrafia miocardica con MIBG è stato pubblicato nel 2010 sotto l'acronimo ADMIRE⁶⁶(AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure). Lo studio ha coinvolto 96 centri americani ed europei per un totale di 961 pazienti, includendo pazienti affetti da SCC da qualunque causa con FEVs < 35% in terapia medica ottimizzata. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad imaging con MIBG e sono stati seguiti per un follow-up fino a 30 mesi. Endpoint primario dello studio era valutare il valore prognostico del rapporto H/M per la stratificazione del rischio cardiaco, endpoint secondario era quantificare il rischio di MCI, eventi aritmici non fatali e progressione dello SCC.

In sintesi, i pazienti con rapporto H/M più basso (cut-off < 1,6) mostravano una mortalità cardiaca o globale dell'11.2-16.1%, rispetto a 1.8%-3% dei pazienti con rapporto H/M > 1,6 cioè con captazione del tracciante relativamente conservata. L'importanza prognostica del rapporto H/M è stata inoltre confermata dalla combinazione di questo dato con i valori sierici di BNP e con il valore di FEVs. In particolare, nella sottopopolazione di pazienti con FEVs < 30%, la scintigrafia con MIBG rivelava un sottogruppo ad altissimo rischio di eventi con rapporto H/M < 1,6 (10% circa) contro il sottogruppo con FEVs < 30% ma rapporto H/M >1,6 (2,5%). La parte più interessante dello studio ADMIRE su cui vogliamo porre l'accento è la capacità predittiva di eventi aritmici dell'imaging con MIBG: questi sono risultati molto più comuni nei pazienti con rapporto H/M < 1,6 (10,4%) rispetto ai soggetti

con rapporto H/M > 1,6 (3,5%). Sembra quindi, dai dati della letteratura, che la scintigrafia con MIBG possa contribuire significativamente nell'arduo compito della stratificazione del rischio nei pazienti cardiopatici ischemici e non ischemici, al fine di selezionare i soggetti candidati all'impianto del defibrillatore automatico.



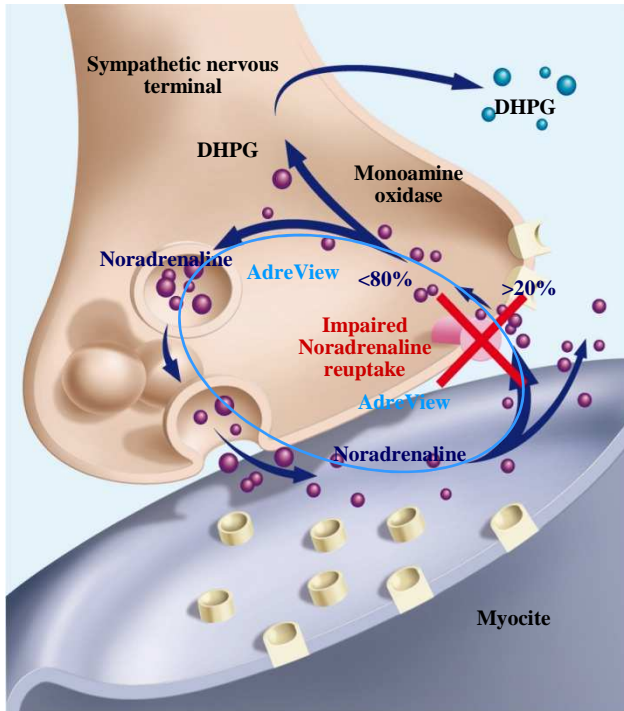
Nel soggetto normale

AdreView (¹²³I-lobengano o MIBG) diffonde dal torrente vascolare allo spazio intersinaptico del neurone post-gangliare.

Analogamente alla noradrenalina (NE), viene ricaptato all'interno della terminazione nervosa pre-sinaptica post-gangliare ad opera dei trasportatori NET della NE, attraverso un meccanismo di uptake energia-Na dipendente ed inglobato in vescicole.

Al sopraggiungere dell'impulso nervoso, come la NE, viene rilasciato da tali vescicole nel vallo sinaptico.

A differenza della NE, non viene sintetizzato né metabolizzato dalle MAO; ha una bassa affinità per i recettori post-adrenergici.

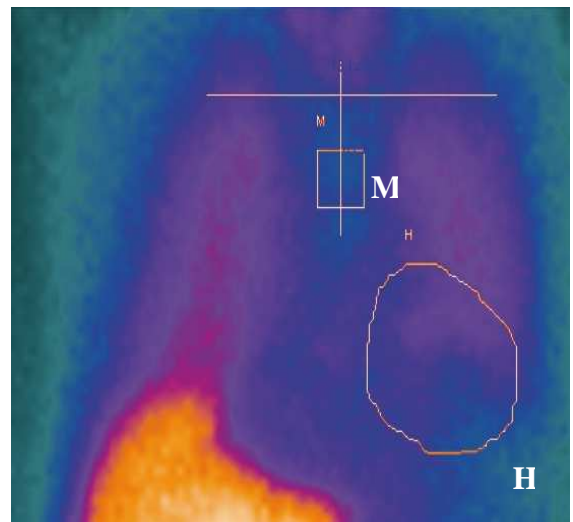
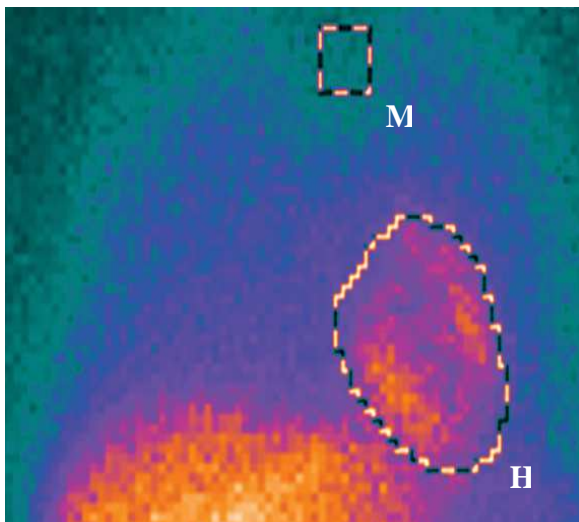


Nel soggetto con Heart Failure,

essendoci una degenerazione dei trasportatori NET, AdreView (MIBG) non verrà ricaptato nella terminazione sinaptica, quindi stazionerà nello spazio intersinaptico e ridiffonderà in circolo, andando a localizzarsi in organi aspecifici.

Normal

Heart failure subject



Il Parte:
Studio

Obiettivi dello studio

Lo studio rappresenta attualmente la prima analisi prospettica sull'utilizzo di due metodiche non invasive combinate -MTWA e scintigrafia MIBG- per la stratificazione del rischio aritmico in una popolazione omogenea di pazienti, affetti da disfunzione ventricolare sinistra (FEVs < 35%) a genesi ischemica e non, già in terapia medica ottimizzata.

Obiettivo primario

- identificare mediante microvolt T wave alternans e scintigrafia con MIBG i pazienti a più alto rischio aritmico, da sottoporre ad impianto del defibrillatore automatico;

-
- valutare mediante follow-up clinico a 6-12-18-24 mesi e con monitoraggio remoto nei portatori di ICD, gli eventi cardiaci maggiori (MCI ed aritmie ventricolari sostenute) e verificare quindi il valore prognostico delle metodiche in studio;
 - confrontare il valore prognostico delle suddette metodiche per la stratificazione del rischio.

Obiettivo secondario:

- valutare il rapporto costo/beneficio dell'utilizzo delle due metodiche combinate per la stratificazione del rischio aritmico;
- valutare eventuali predittori clinici di rischio di eventi cardiaci maggiori in una popolazione relativamente omogenea.

Materiali e metodi.

Selezione dei pazienti. Sono stati arruolati pazienti consecutivi giunti presso il nostro centro nel periodo compreso tra ottobre 2011 e aprile 2012, affetti da cardiopatia ischemica e non ischemica con funzione ventricolare sinistra ridotta (FEVs < 35%). Secondo linee guida, tutti i pazienti arruolati erano in terapia medica ottimizzata da almeno 6-9 mesi in caso di cardiomiopatia dilatativa, e a distanza di almeno 40 giorni dalla rivascolarizzazione nel caso di cardiopatia ischemica, in classe funzionale NYHA II/III, con almeno un anno di aspettativa di vita.

I criteri di esclusione sono di seguito riportati:

- pazienti con storia di infarto miocardico o rivascolarizzazione chirurgica o percutanea da meno di trenta giorni;

-
- pazienti con storia di fibrillazione atriale;
 - pazienti portatori di pace-maker;
 - riscontro di numerosi BEV all'ECG;
 - pazienti che non potevano essere sottoposti ad esercizio fisico (amputazione arto inferiore, protesi d'anca...)
 - pazienti affetti da insufficienza renale cronica con creatinina > 3 mg/dL.
 - donne in gravidanza o allattamento

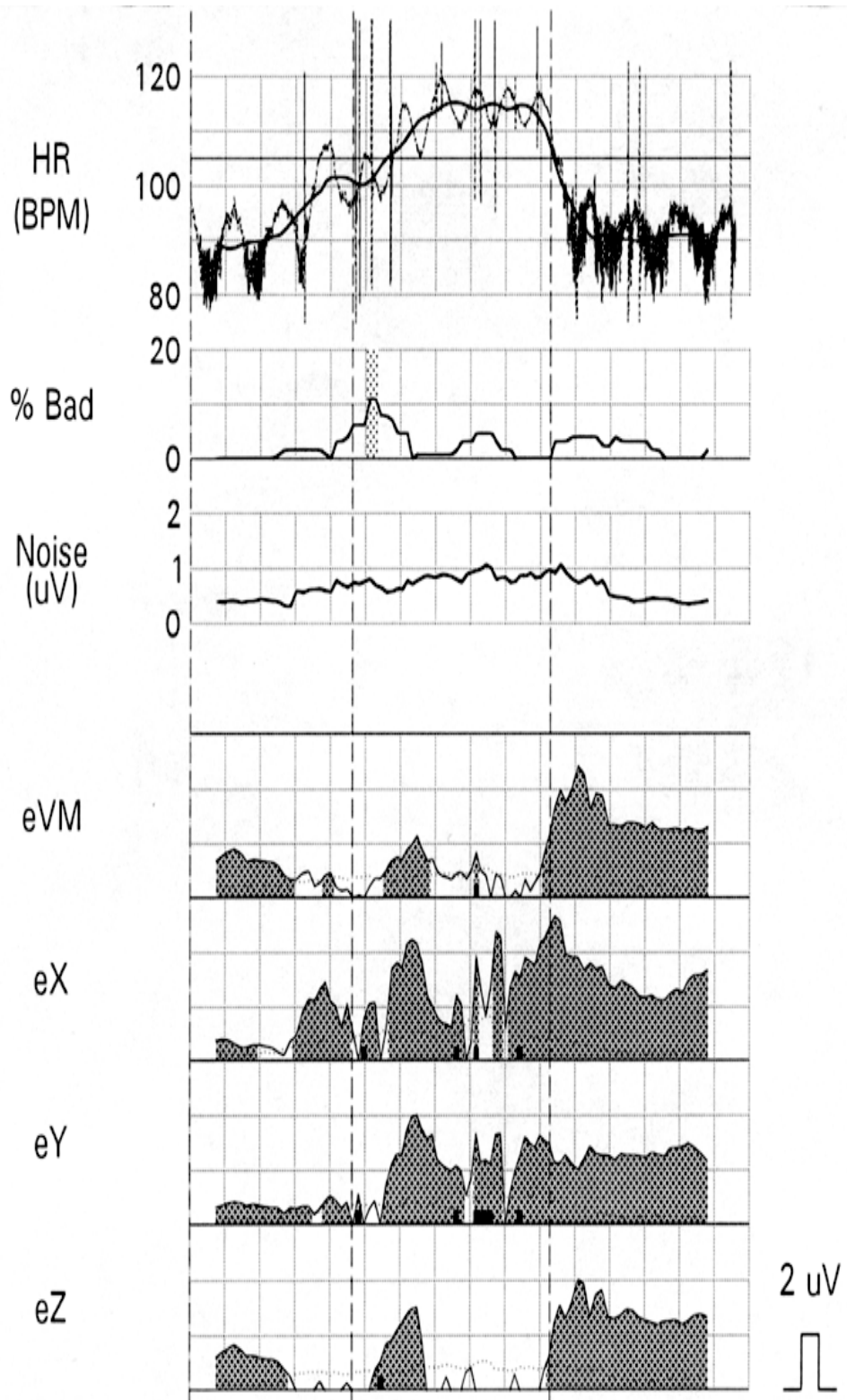
Test dell'alternanza dell'onda T. Ogni paziente è stato sottoposto a test dell'alternanza dell'onda T al cicloergometro con uno step iniziale di 25W e successivi incrementi di 10W ogni 2 minuti fino al progressivo raggiungimento della frequenza cardiaca target; sono stati usati elettrodi ad alta risoluzione (High Res, Cambridge Heart Inc) dopo un'attenta preparazione della cute per minimizzare il rumore. Gli elettrodi sono stati posizionati in modo da ottenere le 12 derivazioni standard ed una configurazione ortogonale lungo i piani X, Y, Z; l'analisi è stata effettuata con il sistema CH2000 utilizzando il metodo spettrale di Smith e Cohen per ottenere l'analisi della microalternanza. Il test è stato definito

1) positivo se la durata dell'alternanza è stata di almeno un minuto ad una frequenza cardiaca < 110 bpm, con $V_{alt} \geq 1.9 \mu V$ e $R_{alt} \geq 3$ in una delle tracce ortogonali o nella traccia del vettore magnitudine oppure in una traccia precordiale se questa è confermata da una traccia precordiale adiacente senza artefatti;

2) negativo, in assenza di alternanza per 1 minuto con tracciato privo di artefatti, con frequenza cardiaca >105 bpm,

3) indeterminato nei casi rimanenti.

I pazienti con MTWA non negativa (positiva o indeterminata) sono stati avviati all'impianto di ICD.



Esempio di MTWA positiva

Scintigrafia con MIBG. Gli esami di imaging con ¹²³-metaiodobenzilguanidina sono stati effettuati presso il Dipartimento di Medicina Nucleare del Nostro Centro. Dopo blocco della tiroide con 500 mg di potassio perchlorato, i Pazienti hanno ricevuto un'iniezione lenta (1-2 minuti) di 10 mCi di MIBG (370 MBq ± 10%), con una prima acquisizione dell'imaging a 10 minuti (precoce) ed una seconda acquisizione a 4 ore dall'iniezione (tardiva) per mezzo di gammacamera. E' stato quindi eseguito il calcolo del rapporto cardio/mediastinico (rapporto H/M) e del WR per ogni paziente.

In caso di scintigrafia MIBG positiva (rapporto H/M<1.6) il paziente è stato indirizzato all'impianto di ICD.

Analisi dei dati

Le variabili continue sono espresse come valori medi e deviazioni standard. Le variabili categoriche sono espresse come percentuali.

Trattandosi di uno studio osservazionale prospettico sono state utilizzate prevalentemente le tecniche di statistica descrittiva. I confronti tra variabili categoriche sono stati eseguiti con test chi quadro o con il test esatto di Fisher.

L'analisi di sensibilità è stata eseguita con le abituali metodiche di statistica classica senza fare ricorso alle tecniche Bayesiane mentre per lo studio delle curve di sopravvivenza abbiamo utilizzato le tecniche non parametriche di Kaplan-Meier ed il test log-rank.

Il valore di significatività statistica utilizzato è stato, in ogni caso, del 5% ($P < 0,05$) e tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il software di analisi Medcalc (MedCalc Statistical Software version 13.1.2 MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Risultati

Sono stati arruolati 47 pazienti consecutivi, con età media di 67 ± 6 e prevalentemente di sesso maschile (M/F: 39/8), funzione sistolica depressa (FEVs media $29 \pm 4\%$), ipertesi (85%) e diabetici (38%), tutti in terapia medica ottimizzata con ace-inibitori e/o sartani e beta-bloccanti alla massima dose tollerata.

Il 68% dei pazienti (32/47) era affetto da cardiopatia a genesi ischemica, il restante 32% da cardiomiopatia dilatativa non ischemica (*vedi tab 1*).

Tutti i pazienti hanno eseguito, come da protocollo di studio, MTWA e scintigrafia MIBG a distanza di 10 giorni ± 2 l'uno dall'altro.

Età	67 ± 6 aa
Sesso	M/F:39/8
Cardiopatia	Ischemica (68%) Dilatativa non ischemica (32%)
Diabete mellito	38%
Ipertensione arteriosa	85%
FEVs	$29 \pm 4\%$

Tab 1

In base all'esito degli esami possiamo distinguere:

- un primo gruppo di pazienti con MTWA non negativa, formato da 14 soggetti. Di questi, 3 risultavano positivi anche con metodica MIBG e quindi ad alto rischio di eventi aritmici, mentre per i restanti 11 il MIBG risultava negativo ($H/M > 1.6$).
- un secondo gruppo costituito da 33 pazienti con MTWA negativa. Di questi, 31 avevano anche MIBG negativo (basso rischio di eventi), in due casi invece le metodiche risultavano discordanti (MIBG ad alto rischio- vedi tab. 2).

	MTWA +	MTWA -
MIBG +	3	2
MIBG -	11	31

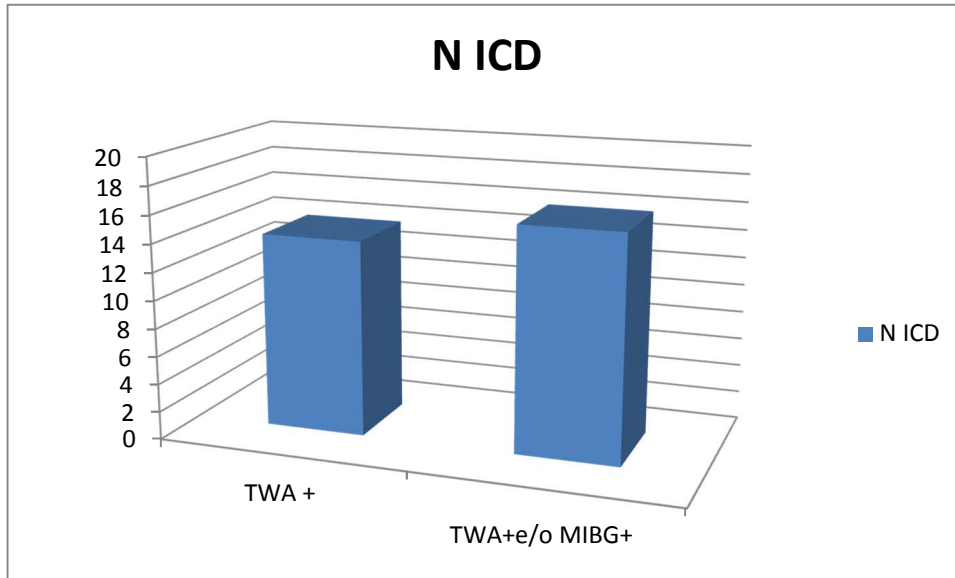
Tab 2

Come da protocollo di studio, alla luce dell'esito dei due esami combinati, è stato proposto l'impianto di ICD a 16 pazienti, di cui 5 hanno rifiutato.

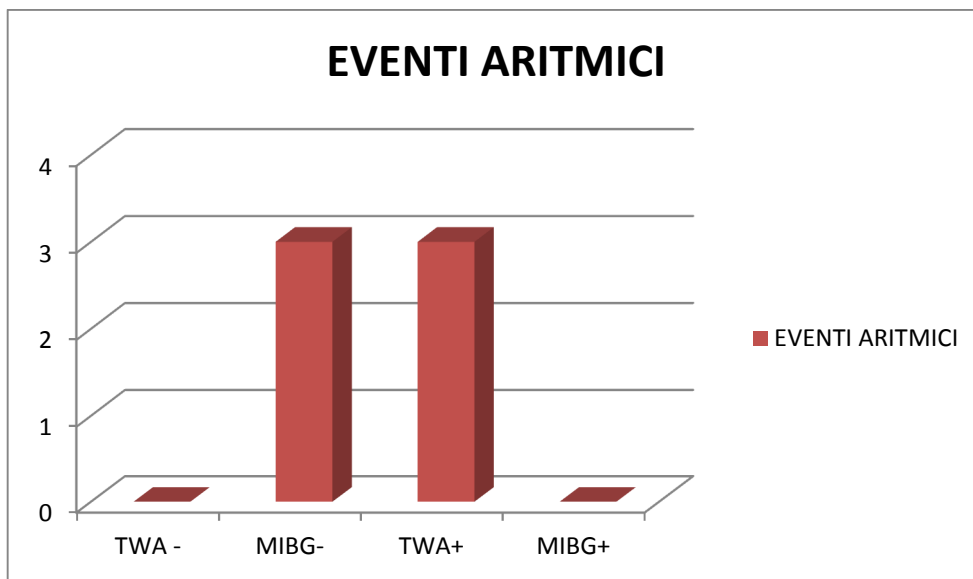
Il numero totale degli impianti, pertanto, è stato 11.

Tutti i 47 pazienti sono stati seguiti con un follow-up medio di 24 ± 6 mesi.

Nel corso del follow-up si sono registrati 3 eventi aritmici maggiori. Tutti e tre i pazienti risultavano però a basso rischio con metodica MIBG, mentre la MTWA era risultata non negativa in tutti e tre i casi (due indeterminati, uno positivo).



Tab 3



Tab 4

Le due tabelle (tab 3 e 4) mostrano come la combinazione delle due metodiche ha portato quindi ad un incremento del numero degli impianti ICD rispetto al solo utilizzo della metodica MTWA, senza un reale vantaggio nella selezione dei pazienti. Infatti i pazienti con MIBG positivo non hanno avuto eventi aritmici maggiori, viceversa questi si sono verificati in pazienti con MIBG negativo.

In nessuno dei pazienti con MTWA negativa si sono verificati eventi aritmici. La MTWA conferma un elevatissimo valore predittivo negativo (VPN) che nella nostra casistica è risultato pari a 100% (vedi tab. 5).

MTWA

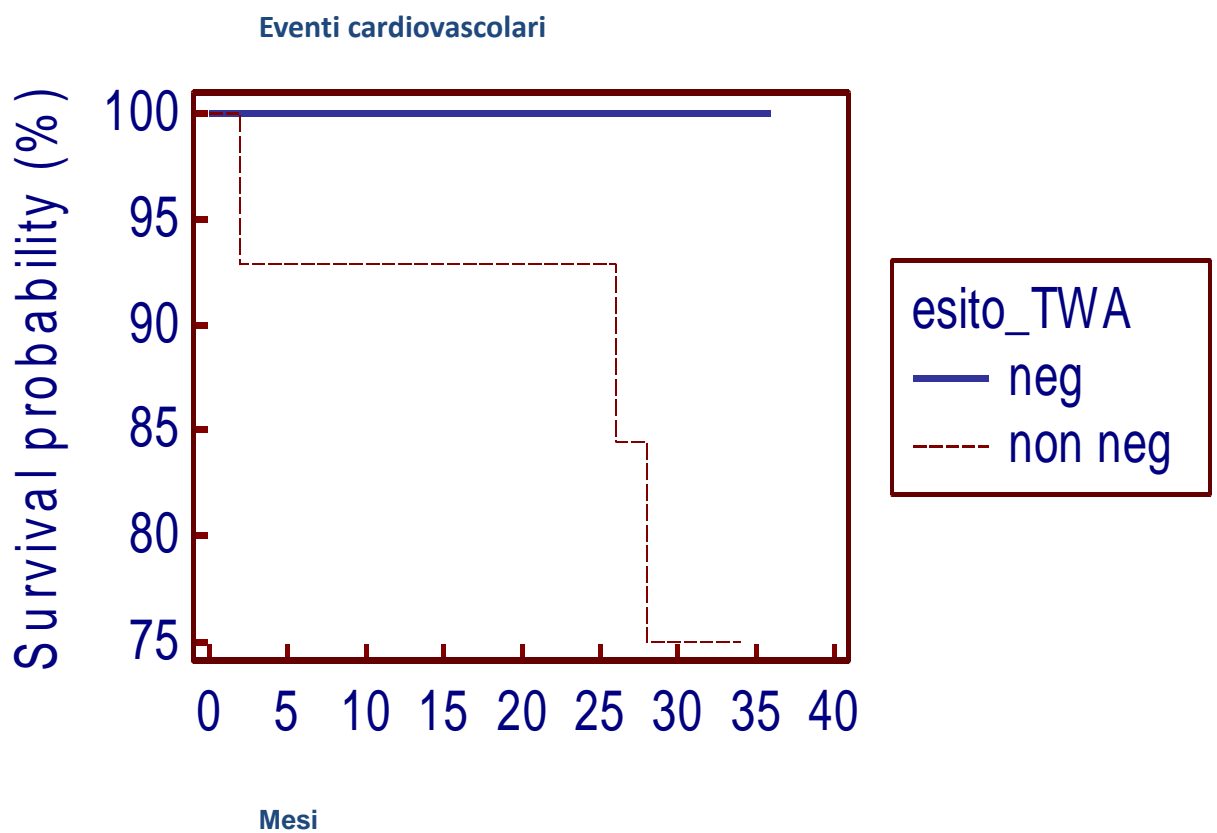
Sensitivity	100,00%	29,24% to 100,00%
Specificity	75,00%	59,66% to 86,81%
Positive Likelihood Ratio	4,00	2,40 to 6,67
Negative Likelihood Ratio	0,00	
Disease prevalence	6,38%	1,34% to 17,54%
Positive Predictive Value	21,43%	4,66% to 50,80%
Negative Predictive Value	100,00%	89,42% to 100,00%

MIBG

Sensitivity	0,00%	0,00% to 70,76%
Specificity	88,64%	75,44% to 96,21%
Positive Likelihood Ratio	0,00	
Negative Likelihood Ratio	1,13	1,01 to 1,25
Disease prevalence	6,38%	1,34% to 17,54%
Positive Predictive Value	0,00%	0,00% to 52,18%
Negative Predictive Value	92,86%	80,52% to 98,50%

Tab 5

Le curve di Kaplan-Meier mostrano come la probabilità di sopravvivenza dei pazienti con MTWA non negativa risulta ridotta del 6.4% a due anni (logrank test p 0.003). Il rischio di eventi aritmici maggiori in questa categoria di pazienti è risultato 20 volte più alto rispetto al gruppo con MTWA negativa (tab 6-7)



Comparison of survival curves (Logrank test)

Chi-squared	8,6865
DF	1
Significance	P = 0,0032

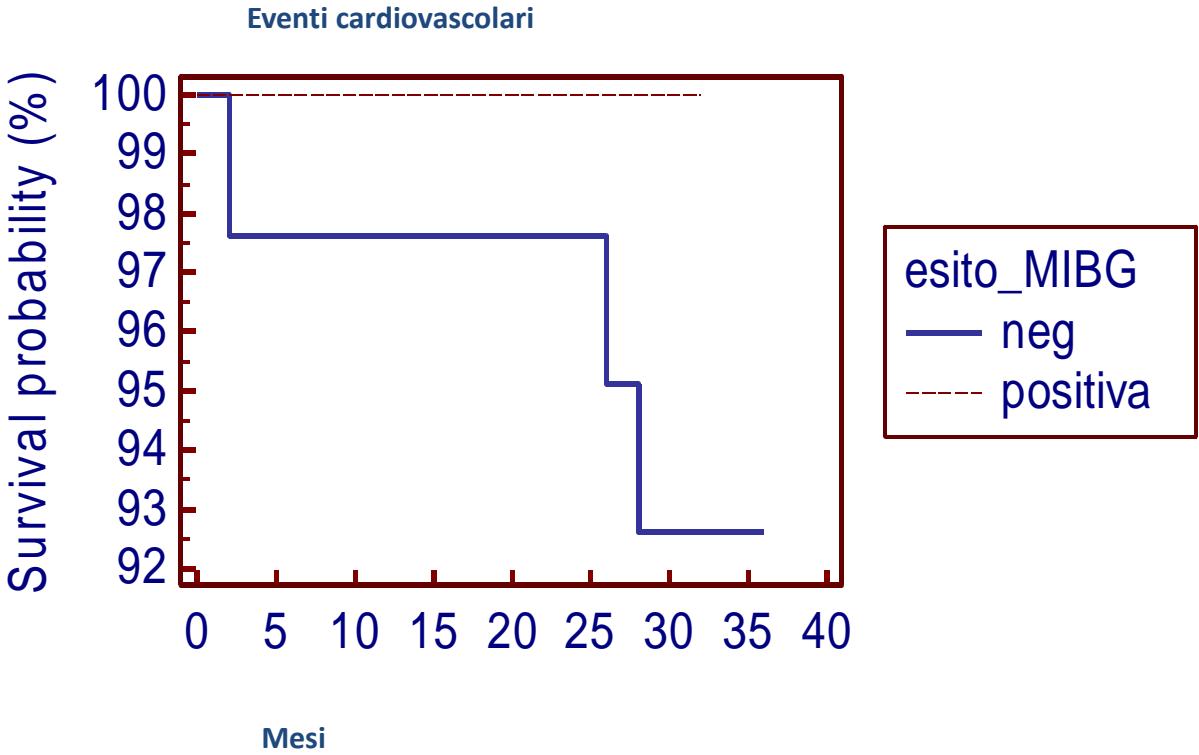
Tab6

Odds ratio	20,3913
95% CI	0,9774 to 425,4393
z statistic	1,945

Significance level	P = 0,0517
--------------------	------------

Tab 7

Se invece prendiamo in considerazione i pazienti con MIBG negativo vs positivo, si osserva come le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier non divergono in modo statisticamente significativo. Non vi è una sostanziale differenza nei due gruppi (log-rank test p 0.5, odds ratio 1.1. Tab 8-9)



Comparison of survival curves (Logrank test)

Chi-squared	0,3005
DF	1
Significance	P = 0,5836

Tab 8

Odds ratio	1,1039
95% CI	0,05005 to 24,3452

z statistic	0,0626
Significance level	P = 0,9501

Tab 9

Sono state poi analizzate alcune variabili cliniche (ipertensione arteriosa, diabete mellito e forma di cardiopatia) al fine di valutare una eventuale associazione con un incremento del rischio di eventi aritmici maggiori.

Nessuna di queste variabili risulta associata al rischio di eventi in modo statisticamente significativo (tab 10-11-12)

	Ipertensione arteriosa		
Eventi cardiovascolari	0	1	
0	6	38	44 (93,6%)
1	1	2	3 (6,4%)
	7(14,9%)	40(85,1%)	47

P = 0,390687635

Tab 10

	Diabete mellito		
Eventi cardiovascolari	0	1	
0	28	16	44 (93,6%)
1	1	2	3 (6,4%)
	29(61,7%)	18(38,3%)	47

P = 0,549306198

Tab 11

	Cardiopatía ischemica	Cardiopatía non ischemica	
Eventi cardiovascolari	0	1	
0	31	13	44 (93,6%)
1	1	2	3 (6,4%)
	32(68,1%)	15(31,9%)	47

P = 0,235275979

Tab 12

Le stesse variabili cliniche sono state infine analizzate in relazione all'esito dei due esami, ma nessuna di queste risulta correlata all'esito del test in modo statisticamente significativo (tab 13-14-15)

	Esito MTWA		
Ipertensione arteriosa	neg	non neg	
0	5	2	7 (14,9%)
1	28	12	40 (85,1%)
	33(70,2%)	14(29,8%)	47

P = 1,000000000

	Esito MIBG		
Ipertensione arteriosa	neg	positiva	
0	6	1	7 (14,9%)
1	36	4	40 (85,1%)
	42 (89,4%)	5(10,6%)	47

P = 0,571033789

Tab 13

	Diabete mellito		
Esito MTWA	0	1	
neg	22	11	33 (70,2%)
non neg	7	7	14 (29,8%)
	29(61,7%)	18 (38,3%)	47

P = 0,336209848

	Diabete mellito		
Esito MIBG	0	1	
neg	26	16	42 (89,4%)
positiva	3	2	5 (10,6%)
	29 (61,7%)	18(38,3%)	47

P = 1,000000000

Tab 14

	Cardiopatia ischemica	Cardiopatia non ischemica	
Esito MTWA	0	1	
Neg	24	9	33 (70,2%)
non neg	8	6	14 (29,8%)
	32(68,1%)	15(31,9%)	47

P = 0,323869160

	Cardiopatia ischemica	Cardiopatia non ischemica	
Esito MIBG	0	1	
Neg	30	12	42 (89,4%)
Positiva	2	3	5 (10,6%)
	32 (68,1%)	15 (31,9%)	47

P = 0,308838226

Tab 15

In nessuno dei pazienti sottoposti ad impianto di ICD si sono verificate complicanze in termini di infezioni o sposizionamento degli elettrocateretri, pertanto i costi biologici sono stati limitati.

In termini farmaco-economici, se avessimo sottoposto ad impianto tutti i 47 pazienti come da linee guida attuali, la spesa per il servizio sanitario nazionale sarebbe stata pari a 1.217.253 euro, considerando che secondo tabella DRG l'impianto di un ICD costa 25.899 euro. Il costo medio per ogni MTWA è circa 161 euro e quello del MIBG è pari a 414 euro, pertanto la spesa totale per eseguire tutti gli esami è stata di 23.381 euro. Gli ICD realmente impiantati sono stati undici, per un totale di spesa di 284.889 euro, e quindi con un risparmio complessivo pari a 908.983 euro.

Discussione

Le attuali linee guida relative all'impianto dell'ICD nei pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra di origine ischemica e non ischemica non risultano soddisfacenti. L'analisi dei grandi trials ha dimostrato infatti come la stragrande maggioranza degli impianti risulti inutile, oltretutto dannosa in alcuni casi, visti i costi biologici, psico-sociali ed economici di un device.

Attualmente le linee guida riservano un posto molto limitato alla MTWA, nonostante ampi studi (Hohnloser 2003⁶⁷, Bloomfield 2006⁶⁸, Ikeda 2006⁶⁹, Costantini 2009⁷⁰, Shizuta 2012⁷¹, ALPHA ⁷²) e metanalisi (Merchant ⁷³, Gehi ⁷⁴, Calò⁷⁵) ne abbiano dimostrato l'elevato valore predittivo negativo. A nostro avviso ciò è da attribuire a due motivazioni: la prima è che in letteratura vi sono alcune voci discordanti sul valore prognostico della MTWA. Gold et al. 2008⁷⁶, Chow et al 2008⁷⁷ ed altri pochi studi non hanno infatti ottenuto risultati positivi con tale metodica nella stratificazione del rischio di eventi aritmici; tuttavia è da notare che i pazienti arruolati in questi studi risultavano in terapia non ottimizzata (l'esame veniva infatti eseguito in wash-out da beta-bloccante). E' quindi importante sottolineare che è necessaria una corretta valutazione iniziale dei pazienti da sottoporre al test, e cioè che si tratti realmente di pazienti con le caratteristiche della popolazione MADIT II (FEVs ridotta, terapia medica ottimizzata, classe funzionale NYHA II/III, assenza di comorbidità che possano incidere sull'aspettativa di vita a un anno). Come per ogni test che si utilizza nell'ambito della diagnostica medica infatti, anche per la MTWA la predittività pre-test, correlata alla nostra capacità di riconoscere i pazienti che realmente beneficiano dell'esecuzione di tale esame di screening, è fondamentale affinché l'esame stesso mantenga la sua sensibilità ed il suo elevato valore predittivo negativo.

La seconda motivazione per la quale questo esame non rientra ancora in modo chiaro nelle LG è che vi è una popolazione di pazienti che non possono usufruire di

tale test in quanto portatori di pace-maker, o in fibrillazione atriale, o incapaci di eseguire l'esercizio fisico.

Per ovviare a questa seconda problematica, da pochissimi anni si sta sperimentando l'uso della scintigrafia miocardica con MIBG nella valutazione del rischio aritmico, tuttavia non vi sono ancora dati significativi in letteratura. I lavori di Nagahara⁷⁸, Cao⁷⁹ e Boogers⁸⁰, che avevano correlato il rapporto H/M, documentato con MIBG, alla predittività di shock appropriati in pazienti portatori di ICD, sono tutti studi effettuati su piccole casistiche e in cui il valore prognostico della scintigrafia MIBG veniva combinato e rafforzato da altre variabili (BNP, FEVs, classe funzionale NYHA, studio della perfusione miocardica mediante SPECT). L'unico ampio lavoro presente in letteratura è lo studio ADMIRE, che ha mostrato un buon valore prognostico del MIBG, documentando come pazienti affetti da scompenso da qualunque causa e con rapporto H/M < 1.6 avevano un rischio di eventi aritmici del 10.4% a 30 mesi (vs 3.5% nei pazienti con MIBG negativo, ossia con H/M > 1.6).

I dati della nostra casistica, seppur limitata, ci permettono di trarre alcune importanti informazioni sulla possibilità dell'uso delle due metodiche:

- innanzitutto i pazienti arruolati nello studio risultano correttamente selezionati, in quanto i dati sulla percentuale di eventi aritmici, e quindi di morti evitate con ICD, correlano con la popolazione MADIT II (riduzione della mortalità pari a circa il 6%). Questo è un dato affatto irrilevante, in quanto la selezione a monte dei pazienti candidati all'impianto di ICD e quindi da sottoporre al test di screening è, come precedentemente detto, di fondamentale importanza.

- la MTWA conferma un valore predittivo negativo altissimo a due anni, in linea con la letteratura internazionale (98-100% a seconda delle varie casistiche), infatti tra i pazienti con MTWA negativa nessuno ha sviluppato eventi.

- il MIBG invece non è risultato utile in combinazione alla MTWA. I tre pazienti che hanno presentato eventi aritmici avevano infatti un esito negativo con MIBG,

viceversa nessuno dei 5 pazienti con MIBG positivo ha avuto eventi, pertanto il valore prognostico della metodica non è risultato soddisfacente ai fini di una corretta stratificazione del rischio.

Questo risultato deve tuttavia venire considerato con molta attenzione soprattutto alla luce del fatto che il nostro è stato solo uno studio pilota con una casistica molto ridotta e con un follow-up relativamente limitato nel tempo. Applicando infatti alla nostra casistica i risultati dello studio Admire si può chiaramente vedere come esista una probabilità del 47% di non osservare eventi aritmici maggiori in presenza di un rischio del 10.4%. Il nostro studio quindi presenta una potenza statistica estremamente limitata e può, al più, far sorgere dei dubbi sulla validità del MIBG come predittore. Sicuramente è necessaria una casistica molto più ampia per poter confermare tale dato mediante uno studio multicentrico.

Possiamo però affermare che, almeno per ora, rimane ancora aperta la ricerca di un test alternativo nei pazienti che non possono usufruire della MTWA.

Conclusioni

L'esame MTWA ha confermato un valore prognostico elevatissimo nella selezione dei pazienti candidati ad impianto di ICD. Viceversa la scintigrafia MIBG, seppur con i limiti di una casistica ridotta, non ha confermato un valore prognostico altrettanto valido. Secondo la nostra opinione, attualmente non vi sono ancora dati sufficienti per ritenerlo un esame utile in associazione o in alternativa alla MTWA.

Bibliografia

- ¹ Moore M.J., Glomer B.M., McCann C.J. et al. Demographic and temporal trends in out of hospital sudden cardiac death in belfast. *Heart* 2006; 92: 311-5
- ² Gorgels A.P.M., Gijssbers C., De Vreede-Swagemakers J. et al. Out-of-hospital cardiac arrest-the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry *Eur Heart J* 2003; 24: 1204-9
- ³ Gillum R.F. Sudden coronary death in the United States: 1980-1985. *Circulation* 1989; 79:756-65
- ⁴ Greenber H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML; MADIT II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT II). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1459-65.
- ⁵ Cleland JG, Thygesen K, Uretsky BF, et al. ATLAS Investigators. Cardiovascular critical event pathways for the progression of heart failure; a report from the ATLAS study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1601-12.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- 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: 877-83
- ⁹ Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90
- ¹⁰ Bigger JT for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillator in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-75
- ¹¹ Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al: for the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Hert Failure (COMPANION) investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic hert failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50
- ¹² Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K et al: for the CAT Investigators. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453-8
- ¹³ Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG et al: for the AMIOVIRT Investigators: Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator: Randomized Trial in Patinets With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained Ventricular Tachycardia- AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1707-12

¹⁴ Kafish A, Dyer A, Daubert J et al: for the Defibrillators in Non Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-58

¹⁵Hohnloser SH, Juck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R et al: on behalf of the DINAMI investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-88

¹⁶Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al: for the Sudden Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37

¹⁷ Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guidelines update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1-62.

¹⁸ Dickstein K, Coher-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

¹⁹ Buxton AE. Should everyone with an ejection fraction < 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction < 30% should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005;111:2537-49.

²⁰ Bracke FA, Dekker LR, van der Voort PH, Meijer A. Primary prevention with the ICD in clinical practice: not a straightforward as the guidelines suggest? *Neth Heart J*. 2009; 17:107-10.

²¹ Inama G, Pedrinazzi C, Landolina M et al. ANMCO Arrhythmias, Heart Failure Areas. Use of implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization in therapy: an Italian survey study on 220 cardiology departments. *J Cardiovasc Med* 2012;13:675-83.

²² Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Poll del Mese: Ritenete che le attuali linee guida sulle indicazioni all'ICD per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa diano risposte sufficientemente esaurienti ai dubbi quotidiani del cardiologo? <http://www.tuttocuore.it/poll/default.html>

²³ Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1111-21

²⁴ Zoni Berisso, Caruso D, Canonero D et al. Uso profilattico del cardioverter-defibrillatore impiantabile nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra: come districarsi tra linee guida, pratica clinica, problemi etici e limitazione delle risorse. *G Ital Cardiol* 2008;9:338-54

²⁵ Greenspon A, Patel JD, Lau E et al. 16-years 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.

²⁶ Van Rees JB, Borleff CJ, de Bie MK et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors and impact on mortality. *J Am Cardiol* 2011;57:556-62.

-
- ²⁷ Gould PA, Krahn AD, Canadian Heart Rhythm Society Working Group on Device Advisories. Complications associated with implantable cardioverter-defibrillator replacement in response to device advisories. *JAMA* 2006; 295:1907-11.
- ²⁸ Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl Med* 2005; 353: 1471-80.
- ²⁹ Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ et al. Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2010; 122:1265-71.
- ³⁰ Moss AJ. What we are learned from the family of multicenter automatic defibrillator implantation trials. *Circ J* 2010; 74:1038-41.
- ³¹ Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113:1424-33.
- ³² Senni M, Parrella P, D Maria R et al. Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: the 3C-HF score. *Int J Cardiol* 2013; 163:206-11.
- ³³ Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R et al. Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction Study Group. Prediction of fatal or near-fatal arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30:689-98.
- ³⁴ Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, et al. - QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.* (2002); 143: pp. 1085-1091.
- ³⁵ Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. - Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the italian network on congestive heart failure. *Am. Heart J.* (2002);143: pp. 398-405.
- ³⁶ Greenberg H, Case RB, Moss AJ, et al. - Analysis of mortality events in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (madit-ii). *J. Am. Coll. Cardiol.* (2004); 43: 1459-1465.
- ³⁷ Schwartz PJ & Wolf S - Qt interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* (1978); 57: pp. 1074-1077.
- ³⁸ Brooksby P, Batin PD, Nolan J, et al. - The relationship between qt intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. the united kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (uk-heart). *Eur. Heart J.* (1999); 20: 1335-1341.
- ³⁹ Brendorp B, Elming H, Jun L, et al. - Qt dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation* (2001); 103: 831-835.
- ⁴⁰ 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: pp. 2883-2891.
- ⁴¹ Grimm W, Christ M & Maisch B - Long runs of non-sustained ventricular tachycardia on 24-hour ambulatory electrocardiogram predict major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* (2005); 28 Suppl 1: 207-10.

-
- ⁴² 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.
- ⁴³ Bigger JTJ, Fleiss JL, Kleiger R, et al. - The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* (1984); 69: 250-258.
- ⁴⁴ Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. - Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* (2001); 104: 436-441.
- ⁴⁵ Brembilla-Perrot B, Suty-Selton C, Beurrier D et al. Differences in mechanism and outcomes of syncope in patients with coronary disease or idiopathic left ventricular dysfunction as assessed by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:594-601.
- ⁴⁶ Grimm W, Hoffman J, Menz V et al. Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:739-45.
- ⁴⁷ Salerno-Uriarte J.A., Previtali M., Panciroli C. et al. Ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia in man. The role and significance of R-ST-T alternans and the prevention of ischaemic sudden death by medical treatment. *Eur Heart J* 1986; 7-63.
- ⁴⁸ Rosenbaum D, Jackson LE, Smith J.M. et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl. J Med.* 1994;330:235-41.
- ⁴⁹ Hohnloser SH, Kingenheben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2220-4.
- ⁵⁰ Bloomfield D.M., Steinman R.C., Namerow P.B., et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy. *Circulation* 2004; 110: 1885-9.
- ⁵¹ 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. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2268-74.
- ⁵² Costantini O, Hohnloser SH, Kirk NM, 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; 53:471-9.
- ⁵³ Shizuta S, Ando K, Nobuyoshi M, Ikeda T et al. Prognostic utility of T wave alternans in real world population of patients with left ventricular dysfunction: the PREVENT-SCD study. *Clin Res Cardiol* 2012; 101:89-99.
- ⁵⁴ Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C et al. ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1896-904.
- ⁵⁵ Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RF et al. Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2012; 9:1256-e2.

-
- ⁵⁶ Gehi A.K., Russell H., Louise D., Gomes A. Microvolt T-Wave Alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 75-82.
- ⁵⁷ Chan PS, Gold MR, Nallamothu BK. Do beta-blockers impact microvolt T-wave alternans testing in patients at risk for ventricular arrhythmias? A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1009-14.
- ⁵⁸ Calò L, De Santo T, Nuccio F et al. Predictive Value of Microvolt T-wave alternans for Cardiac Death or Ventricular Tachyarrhythmic Events in Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy Patients: A Meta-Analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16 (4): 388-402.
- ⁵⁹ Gold MR, Ip JH, Costantini O et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Substudy. *Circulation* 2008; 118:2022-28.
- ⁶⁰ Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J et al. Does Microvolt T-wave alternans Testing Predict Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Prophylactic Defibrillators? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1607-15.
- ⁶¹ Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL, et al. Prognostic value of cardiac metiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med.* 1992;33: 471-7.
- ⁶² Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, et al. Predicting the need for an implantable cardioverter defibrillator using cardiac metaiodobenzylguanidine activity together with plasma natriuretic peptide concentration or left ventricular function. *J Nucl Med.* 2008;49:225---33.
- ⁶³ Cao YM, Patrick J, Francois F. Long-term prognostic value of analysis of sympathetic drive by myocardial ¹²³I metaiodobenzylganidine scintigraphy in chronic heart failure. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:2023-7.
- ⁶⁴ Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, et al. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53: 426--35.
- ⁶⁵ Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with ¹²³-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2769-77.
- ⁶⁶ Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA et al: ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123- meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for the Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiology* 2010; 55: 2212-21
- ⁶⁷ Hohnloser SH, Kingenheben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2220-4.
- ⁶⁸ Bloomfield D.M., Steinman R.C., Namerow P.B., et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy. *Circulation* 2004; 110: 1885-9.

⁶⁹ 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. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2268-74.

⁷⁰ Costantini O, Hohnloser SH, Kirk NM, 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; 53:471-9.

⁷¹ Shizuta S, Ando K, Nobuyoshi M, Ikeda T et al. Prognostic utility of T wave alternans in real world population of patients with left ventricular dysfunction: the PREVENT-SCD study. *Clin Res Cardiol* 2012; 101:89-99.

⁷² Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C et al. ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1896-904.

⁷³ Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RF et al. Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2012; 9:1256-e2.

⁷⁴ Gehi A.K., Russell H., Louise D., Gomes A. Microvolt T-Wave Alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 75-82.

⁷⁵ Calò L, De Santo T, Nuccio F et al. Predictive Value of Microvolt T-wave alternans for Cardiac Death or Ventricular Tachyarrhythmic Events in Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy Patients: A Meta-Analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16 (4): 388-402.

⁷⁶ Gold MR, Ip JH, Costantini O et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Substudy. *Circulation* 2008; 118:2022-28.

⁷⁷ Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J et al. Does Microvolt T-wave alternans Testing Predict Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Prophylactic Defibrillators? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1607-15.

⁷⁸ Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, et al. Predicting the need for an implantable cardioverter defibrillator using cardiac metaiodobenzylguanidine activity together with plasma natriuretic peptide concentration or left ventricular function. *J Nucl Med*. 2008;49:225--33.

⁷⁹ Cao YM, Patrick J, Francois F. Long-term prognostic value of analysis of sympathetic drive by myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in chronic heart failure. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123:2023-7.

⁸⁰ Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with ¹²³-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2769-77.