

La stratificazione del rischio di morte improvvisa: dobbiamo considerare solo la frazione di eiezione?

Marco Paolucci, Giuseppe Cattafi, Giovanni Magenta, Maria Rita Vecchi, Milena Schirru, Maurizio Lunati

Divisione di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:
Ejection fraction;
Implantable cardioverter-defibrillator;
Sudden cardiac death.

Sudden cardiac arrest is a leading cause of death in industrialized countries. There is solid clinical evidence for implantable cardioverter-defibrillators as the only effective means of preventing sudden cardiac arrest and reducing mortality in high-risk patients.

The therapeutic strategy has definitively been validated, but we have not yet identified with the same effectiveness the patients who most likely will benefit from such therapy. Risk stratification of sudden death is therefore one of the major unresolved issues of modern cardiology.

Current guidelines identify ejection fraction as the only instrumental parameter for risk stratification of sudden cardiac death. It is strongly consolidated from "old and new" clinical trials that ejection fraction reduction is the real powerful predictor of total mortality and sudden death regardless of its etiology; however it cannot be considered as an indisputable gold standard predictor of risk because it lacks of sensitivity and specificity in the prediction of sudden death.

It is reasonable that many factors besides ejection fraction influence patient prognosis; there are different aspects suggesting that a reduction in ejection fraction is a risk factor only in combination with other risk factors.

The implantable cardioverter-defibrillator therapy is expensive and associated with possible complications. We therefore need better methods for risk stratification of our patients in order to increase the real cost-effectiveness of current and future treatment options.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 27S-32S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Introduzione

La morte improvvisa (MI) rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica dei paesi industrializzati: è responsabile di circa 450 000 decessi all'anno negli Stati Uniti (17% dei decessi totali) e solo la combinazione di tutti i tumori causa ogni anno un numero di decessi superiore¹⁻³.

Da dati di letteratura ormai acquisiti e consolidati sappiamo che nell'88% dei casi il meccanismo di MI è rappresentato da una problematica aritmica (bradiaritmica nel 17% dei casi) e solo nel 12% da altre cause (dissociazione elettromeccanica, embolia polmonare, ecc.)^{4,5} e che nell'80% dei casi l'eziopatogenesi dell'evento aritmico è la cardiopatia ischemica, nel 15% la cardiomiopatia non ischemica e nel 5% le anomalie dei canali ionici, le patologie valvolari, le cardiopatie congenite o altre cause ancora^{1,6}.

Dopo avere assistito al clamoroso fallimento delle strategie preventive basate sull'utilizzo dei farmaci antiaritmici siamo stati testimoni in questi anni della docu-

mentata efficacia del trattamento con defibrillatore automatico impiantabile (ICD), dapprima in profilassi secondaria e quindi in profilassi primaria, nella riduzione dell'incidenza sia di MI che di mortalità totale in popolazioni selezionate di pazienti. Abbiamo definitivamente validato la strategia terapeutica ma non abbiamo ancora individuato con altrettanta efficacia quali pazienti abbiano maggiore probabilità di trarre beneficio da tale terapia. E questa è la sfida a cui dobbiamo dedicarci sia per considerazioni di natura economica correlate al costo dei dispositivi e alle limitate risorse finanziarie disponibili che per rispetto dei pazienti a cui proponiamo un trattamento che porta con sé rischi di complicanze operatorie e postoperatorie e talora disagi e deterioramento della qualità di vita^{7,8}.

Chi è a rischio di morte improvvisa?

Sulla base delle evidenze emerse da studi osservazionali, retrospettivi o prospettici

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Paolucci

Divisione
di Elettrofisiologia
ed Elettrostimolazione
Dipartimento
Cardiologico
"A. De Gasperis"
A.O. Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: marco.paolucci@
ospedaleniguarda.it

possiamo tracciare un grossolano elenco di condizioni che si associano ad elevato rischio di MI: 1) precedente evento aritmico maggiore^{1,9,10}, 2) precedente episodio di tachiaritmia ventricolare^{1,10}, 3) malattia coronarica^{1,6}, 4) pregresso infarto miocardico^{1,11-13}, 5) storia di scompenso cardiaco^{1,14,15}, 6) cardiomiopatia ipertrofica^{1,16}, 7) anomalie dei canali ionici^{17,18}, 8) cardiopatia valvolare o congenita^{19,20}. Ovviamente la combinazione di queste condizioni determina un ulteriore aumento del rischio.

Focalizzeremo la nostra attenzione sui due gruppi di pazienti più rilevanti dal punto di vista epidemiologico: pazienti con pregresso infarto miocardico e pazienti con storia di scompenso cardiaco, indipendentemente da pregresso evento infartuale.

Nel primo gruppo l'incidenza di MI è 4-6 volte quella della popolazione generale e il 6-7% dei soggetti andrà incontro a MI entro 6 anni²¹; se poi consideriamo il sottogruppo di pazienti con storia di infarto miocardico e ridotta frazione di eiezione (FE) assistiamo ad un rilevante aumento della mortalità totale (20-30% a 2 anni) con circa il 50% dei decessi dovuti a MI²²⁻²⁴.

Le evidenze che riguardano il secondo gruppo sono decisamente simili: l'incidenza di MI è 6-9 volte quella della popolazione generale e la diagnosi di scompenso cardiaco sintomatico si associa ad un rischio del 20-25% di morte prematura nei primi 2.5 anni e anche in questo caso circa il 50% dei decessi è attribuibile a MI²⁵⁻³⁰.

Stratificazione del rischio di morte improvvisa

La stratificazione del rischio di MI e la migliore modalità di prevenzione/trattamento della stessa costituiscono una problematica complessa e per molti versi irrisolta della cardiologia moderna. Le difficoltà di un efficace processo di stratificazione del rischio dipendono da numerosi fattori tra i quali: 1) diversa eziopatogenesi dell'aritmia maligna responsabile dell'evento acuto (cardiopatia ischemica, cardiomiopatia dilatativa idiopatica, ecc.), 2) limiti delle metodiche diagnostiche attualmente disponibili, 3) necessità di gestire in modo corretto e responsabile le limitate risorse economiche destinando un trattamento efficace ma costoso quale l'impianto di ICD a pazienti con rischio realmente elevato di MI.

Attuali linee guida all'impianto del defibrillatore automatico

Le linee guida all'impianto di ICD in prevenzione primaria della MI, efficace sintesi di una medicina basata sull'evidenza, rappresentano uno strumento fondamentale nella pratica clinica. Pur riconoscendone i meriti e il ruolo che hanno avuto in questi anni di rapido progresso scientifico e tecnologico e di più spiccata atten-

zione agli aspetti medico-legali, non possiamo ritenerci completamente soddisfatti per quanto riguarda la loro sensibilità e specificità. Guardando le attuali linee guida congiunte delle Società americane ed Europea di Cardiologia³¹ possiamo fare alcune semplici osservazioni: 1) l'eziopatogenesi della cardiomiopatia non rappresenta più un elemento discriminante nella stratificazione del rischio di MI; 2) la riduzione della FE rappresenta l'unico elemento strumentale di stratificazione del rischio; 3) la classe funzionale rappresenta l'unico elemento clinico di stratificazione del rischio; 4) nessun altro elemento clinico/anamnestico viene considerato nella stratificazione del rischio.

Che vi sia una relazione tra disfunzione ventricolare sinistra e rischio di morte è noto da almeno 30 anni. Lo studio GISSI-2³² ha focalizzato per primo questa relazione in soggetti postinfartuati mostrandoci come la sopravvivenza dei pazienti con FE >35% risultasse significativamente migliore ($p = 0.0001$) rispetto a quella dei pazienti con FE <35%, ad un follow-up di 180 giorni, con un'evidenza maggiore nei sottogruppi con più rilevante attività ectopica ventricolare.

I dati che emergono dal Maastricht Circulatory Arrest Registry³³ sembrano mostrare una relazione quasi lineare tra compromissione contrattile e incidenza di MI: tra il gennaio 1997 e il dicembre 2000 in una popolazione di 9258 soggetti di cui era disponibile una valutazione ecocardiografica si sono verificati 200 casi di MI. La valutazione della documentazione clinica dei pazienti deceduti ha mostrato che nel gruppo con conservata contrattilità solo l'1.4% era andato incontro a MI ma la percentuale saliva al 2.8% nel gruppo con FE 41-50%, al 5.1% nel gruppo con FE 31-40% e al 7.5% nel gruppo con FE <30%.

La stretta relazione tra severità della compromissione contrattile e rischio di MI emerge con chiarezza anche da altri studi quali il VALIANT³⁴ e il MACAS³⁵ in cui la disfunzione contrattile si conferma un forte predittore di MI determinando rispettivamente un incremento del 21% del rischio di MI per ogni 5% di riduzione della FE e un rischio relativo di MI del 2.3 per ogni 10% di riduzione della FE.

Data la sua relazione inversa con l'aumento del rischio di morte emerso dagli studi osservazionali, la riduzione della FE è stata utilizzata quale criterio di inclusione in molteplici studi di valutazione dell'impatto delle terapie sulla MI e sulla mortalità totale.

Gli studi MADIT I³⁶, MUSTT¹³ e MADIT II³⁷ rappresentano i lavori più significativi prodotti su pazienti con storia di infarto miocardico e/o malattia coronarica e disfunzione ventricolare sinistra. Nei primi due studi la documentazione Holter di tachicardia ventricolare non sostenuta e l'inducibilità di tachicardia ventricolare sostenuta allo studio elettrofisiologico (non sopprimibile con procainamide nel MADIT I) rappresentavano ulteriori criteri di inclusione. I risultati in termini di riduzione della MI sono stati chiaramente a favore della terapia con ICD mostrando una riduzione rispettiva-

mente del 75, 73 e 61%. La riduzione della mortalità totale invece è risultata significativa solo negli studi MADIT, rispettivamente 54% ($p = 0.009$) e 31% ($p = 0.007$), mentre nel MUSTT ha solo sfiorato la significatività statistica ($p = 0.06$). Risulta ovvio che quanto più ampliamo la nostra finestra di osservazione riducendo i criteri di selezione tanto più allarghiamo il campo dei pazienti candidati alla terapia aumentando la sensibilità della nostra stratificazione ma riducendone la specificità.

I successivi grandi trial clinici (SCD-HeFT³⁸, DEFINITE³⁹ e COMPANION⁴⁰) hanno mostrato che estendendo l'osservazione a pazienti con compromissione della FE ad eziopatogenesi non ischemica si mantiene una grande efficacia nella riduzione sia della mortalità totale (rispettivamente 23, 35 e 36% con significatività statistica per lo SCD-HeFT e il COMPANION) che della MI (rispettivamente 60, 80 e 56% con significatività statistica per tutti gli studi).

L'unico elemento clinico considerato dalle attuali linee guida quale fattore di stratificazione prognostica è la classe funzionale. Lo studio MERIT-HF³⁰ ci ha mostrato la relazione tra incidenza di MI e compromissione funzionale: nei pazienti con compromissione lieve-moderata (classe NYHA II e III) la MI è la causa più frequente di morte (rispettivamente 64 e 59%) mentre nei pazienti con compromissione più severa (classe NYHA IV) l'evento finale è rappresentato più spesso dall'insufficienza di pompa (56 vs 33%).

Queste evidenze hanno spinto i grandi trial a valutare l'efficacia terapeutica dell'ICD soprattutto nei pazienti in classe NYHA II e III. Per quanto non vi siano studi che abbiano valutato in maniera dedicata l'efficacia di questo trattamento in pazienti senza compromissione funzionale (classe NYHA I), questa popolazione di pazienti è ben rappresentata negli studi MADIT e nel MUSTT (rispettivamente 36, 37 e 36%) ed i risultati mostrano un significativo miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati.

Sulla base di questi dati le attuali linee guida prevedono una raccomandazione di classe II all'impianto di ICD nei pazienti in classe NYHA I mentre non suggeriscono l'impianto di ICD nei pazienti in classe NYHA IV. I chiari risultati che emergono dagli studi che hanno valutato in modo cumulativo i pazienti in classe NYHA II e III hanno portato invece ad una raccomandazione di classe I per questi pazienti.

Per quanto le analisi di sottogruppo degli studi SCD-HeFT e DEFINITE mostrino dei dati contrastanti (nello SCD-HeFT il beneficio che deriva dall'impianto di ICD è significativo solo nei pazienti in classe NYHA II mentre nel DEFINITE il beneficio sembra essere più significativo nei pazienti in classe NYHA III), da un'analisi combinata di questi ed altri studi (MADIT I e II, MUSTT, DINAMIT e COMPANION) risulta evidente che il beneficio in termini di riduzione della mortalità totale nei pazienti sottoposti ad impianto di ICD si manifesta in tutte le classi funzionali (NYHA I, II e III)⁴¹.

Esiste quindi un trattamento efficace della MI che però è costoso e associato a potenziali complicanze (mortalità, infezioni, shock inappropriati, ecc.). Per di più le strategie attualmente utilizzate per la selezione dei candidati all'impianto di ICD appaiono imperfette: lasciano molti pazienti non protetti (meno del 50% dei pazienti che vanno incontro a MI hanno una FE $\leq 30\%$)^{34,42} e solo una minoranza dei soggetti che ricevono un ICD svilupperanno aritmie ventricolari richiedenti interventi del dispositivo durante il follow-up. Mentre nel MADIT I circa il 50% e il 60% dei pazienti (rispettivamente a 1 e 2 anni) hanno ricevuto shock appropriati, nei trial successivi solo una minoranza di pazienti ha ricevuto uno shock appropriato durante il follow-up. Degli 829 pazienti dello studio SCD-HeFT sottoposti ad impianto di ICD solo il 21% ha ricevuto uno shock appropriato dal dispositivo in un periodo di follow-up di 45.5 mesi. Risultati simili emergono dal MADIT II in cui dei 712 pazienti sottoposti ad impianto di ICD solo il 17.9% ha ricevuto interventi appropriati del dispositivo nei 20 mesi di follow-up⁴³; nello stesso gruppo di pazienti l'11.5% ha ricevuto shock inappropriati con conseguenti molteplici effetti sfavorevoli quali peggioramento della qualità della vita, disturbi psichiatrici e induzione di aritmie ventricolari anche fatali. Nel COMPANION solo il 15% dei 595 pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca associata a defibrillazione ha sperimentato uno shock appropriato in un periodo di follow-up di 11.6-16.9 mesi⁴⁴.

L'incidenza annuale di tutti gli shock che emerge dai maggiori trial (MADIT II, DEFINITE e SCD-HeFT) varia dal 7.4 al 7.9%³⁷⁻³⁹; nello SCD-HeFT l'incidenza annuale media di shock appropriati è risultata del 5.1%³⁸.

Così il numero di pazienti da trattare per salvare una vita con l'impianto di ICD in prevenzione primaria sembra essere "troppo" alto (rispettivamente 3, 4, 11 e 14 nel MUSTT, MADIT I, MADIT II e SCD-HeFT)⁴⁵ e suggerisce la necessità di ricorrere ad ulteriori "mezzi" di stratificazione oltre a quelli utilizzati nei grandi trial. Non si tratta di rinnegare le raccomandazioni delle linee guida ma di approfondire energie mentali ed economiche nell'affinare la nostra capacità di stratificazione. Riteniamo questo atteggiamento ragionevole nonostante la consapevolezza che i dati su cui ci confrontiamo si riferiscono a pazienti con follow-up non superiori a 4 anni e che alcuni lavori hanno mostrato come gli eventi aritmici fatali non si concentrino nei primissimi anni dalla diagnosi: Huikuri et al.⁴⁶, su un gruppo di 700 pazienti post-infarto miocardico, hanno mostrato che la maggior parte degli eventi di MI si verifica a più di 18 mesi di distanza dall'episodio infartuale con un picco massimo di incidenza dopo i 40 mesi. Ancora più significativi a tale riguardo sono i dati che emergono dal Maastricht Circulatory Arrest Registry³³: su 224 vittime di MI il tempo medio dall'episodio infartuale all'evento fatale è risultato di 9.0 anni nel 41% dei casi.

L'efficacia delle attuali strategie di selezione del paziente candidato a impianto ICD deve essere giudicata con grande cautela; è probabile che i limitati follow-up degli studi, sufficienti a documentare l'efficacia del trattamento e la sensibilità della stratificazione del rischio, non siano sufficienti a documentare la specificità della stratificazione e che sia necessaria una rivalutazione a maggiore distanza dall'evento "impianto ICD".

Comunque strategie di stratificazione del rischio più adeguate potrebbero consentirci di identificare in quali pazienti tra quelli percepiti come a rischio elevato e quindi eleggibili all'impianto di ICD in base alle attuali linee guida è poco probabile che l'ICD modifichi la prognosi e quali pazienti tra quelli percepiti come a basso rischio e perciò non eleggibili all'impianto di ICD secondo le attuali linee guida potrebbero beneficiare dall'impianto del dispositivo.

Che il nostro compito di medici sia quello di ridurre il più possibile "l'evento morte" e di prestare ad ogni paziente il miglior trattamento possibile sia in termini di cura che di profilassi è indiscutibile; che le nostre strategie terapeutiche debbano misurarsi con le possibili complicanze ad esse correlate soprattutto se parliamo di profilassi è altrettanto indiscutibile. Da qui la necessità di stratificare al meglio i nostri pazienti senza commettere l'errore di "misurare" la costo/efficacia della nostra strategia con i costi di strategie di prevenzione di massa quali Rx torace per il cancro della mammella, airbag sulle autovetture, migliori sistemi frenanti, ecc., perché non abbiamo nessuna possibilità di stratificare il rischio di essere coinvolti in un incidente stradale o di sviluppare un cancro al seno mentre esistono concrete possibilità di individuare elementi clinico-strumentali che affinino la nostra capacità di stratificare il rischio di MI e che ci consentano di utilizzare la "terapia ICD" nella maniera più *cost-effective* possibile.

A questo proposito appare interessante un lavoro di recente pubblicazione in cui Buxton et al.⁴⁷, consapevoli dei limiti correlati al carattere retrospettivo dello studio, hanno cercato di valutare l'importanza relativa di molteplici fattori clinico-strumentali e di confrontare il loro contributo relativo al rischio di mortalità totale e di MI utilizzando il database MUSTT. Dei 25 fattori clinico-strumentali analizzati quelli che all'analisi multivariata hanno dimostrato un più significativo impatto prognostico sono risultati la classe funzionale, la storia di scompenso, la presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta, la FE, l'età, le anomalie di conduzione del ventricolo sinistro, l'inducibilità di tachicardia ventricolare sostenuta, l'arruolamento di pazienti ricoverati e la fibrillazione atriale. Sulla base di questi dati hanno elaborato un modello di stratificazione del rischio che sembra mostrare che pazienti il cui unico fattore di rischio sia la FE $\leq 30\%$ hanno un rischio prevedibile di MI a 2 anni $< 5\%$ mentre pazienti con FE $> 30\%$ ma che presentano alcune delle variabili sopra riportate possono avere un rischio prevedibile di MI a 2 anni anche $> 10\%$.

Da questo lavoro emergono quindi due importanti considerazioni: il rischio di MI in pazienti con coronaropatia sembra dipendere da molteplici variabili oltre alla FE; pazienti con severa disfunzione contrattile ma senza altri fattori di rischio hanno un basso rischio di morte mentre pazienti con minore compromissione contrattile ma con fattori di rischio aggiuntivi possono avere una mortalità più elevata ed un più alto rischio di MI.

Considerare molteplici fattori di rischio può aiutarci ad effettuare una previsione più accurata del rischio sia di MI che di mortalità totale ma il carattere retrospettivo dello studio non consente l'applicazione di questo interessante modello nella pratica clinica e richiede una validazione mediante trial prospettici.

Conclusioni

La stratificazione del rischio di MI è uno dei maggiori argomenti non risolti della cardiologia moderna. Per quanto la FE sia a tutt'oggi l'elemento fondamentale sul quale si basano le raccomandazioni delle linee guida all'impianto di ICD per la profilassi primaria della MI, riteniamo che non possa essere considerata un predittore *gold standard* indiscutibile del rischio: manca di sensibilità e di specificità nella capacità di predire la MI.

È verosimile che molti fattori oltre alla FE influenzino la prognosi dei pazienti e vi sono evidenze che suggeriscono che la riduzione della FE sia un fattore di rischio solamente quando è presente in combinazione con altri fattori di rischio.

La terapia con ICD ha chiaramente dimostrato di essere efficace nel ridurre la MI e la mortalità totale di sottogruppi di pazienti con cardiopatia e severa disfunzione contrattile del ventricolo sinistro; tale terapia è però costosa e non scevra dal rischio di complicanze. Abbiamo quindi bisogno di migliori metodi per la stratificazione del rischio dei nostri pazienti per aumentare la reale costo/efficacia delle nostre opzioni terapeutiche.

Riassunto

La morte improvvisa è una delle principali cause di morte nei paesi industrializzati. Vi sono solide evidenze cliniche che il defibrillatore impiantabile sia l'unico strumento terapeutico efficace nel prevenire la morte improvvisa e nel ridurre la mortalità nei pazienti a rischio elevato.

Abbiamo ormai definitivamente validato la strategia terapeutica ma non abbiamo ancora individuato con altrettanta efficacia i pazienti che con maggiore probabilità potranno beneficiare di tale terapia. La stratificazione del rischio di morte improvvisa rappresenta pertanto uno dei maggiori argomenti non risolti della cardiologia moderna.

Le attuali linee guida identificano la frazione di eiezione quale unica variabile strumentale cui affidare la nostra capacità di stratificazione del rischio di morte improvvisa. Per quanto dagli studi clinici "vecchi e nuovi" emerga con forza che la riduzione della frazione di eiezione sia il predittore singolo più potente e consistente di mortalità totale e di morte improvvisa indipendentemente dalla sua eziologia, riteniamo che non possa

essere considerata un predittore *gold standard* indiscutibile: manca di sensibilità e di specificità nella capacità di predire la morte improvvisa.

È verosimile che molti fattori oltre alla frazione di eiezione influenzino la prognosi dei pazienti e vi sono numerose evidenze che suggeriscono che la riduzione della frazione di eiezione sia un fattore di rischio solamente quando presente in combinazione con altri fattori di rischio.

La terapia con defibrillatore impiantabile è costosa e associata a possibili complicanze. Abbiamo quindi bisogno di migliori metodi per la stratificazione del rischio dei nostri pazienti affinché possiamo aumentare la reale costo/efficacia delle attuali e future opzioni terapeutiche.

Parole chiave: Defibrillatore automatico impiantabile; Frazione di eiezione; Morte improvvisa cardiaca.

Bibliografia

1. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, eds. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2005: 865-908.
2. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1374-450.
3. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of sudden cardiac death in the general population. J Clin Epidemiol 2004; 57: 98-102.
4. Pepine CJ, Morganroth J, McDonald JT, Gottlieb SO. Sudden death during ambulatory electrocardiographic monitoring. Am J Cardiol 1991; 68: 785-8.
5. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989; 117: 151-9.
6. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 2001; 345: 1473-82.
7. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. Am Heart J 2004; 147: 582-6.
8. Gould PA, Khran AD, for the 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.
9. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. Ann Intern Med 1993; 119: 1187-97.
10. Demirovic J, Myerburg RJ. Epidemiology of sudden coronary death: an overview. Prog Cardiovasc Dis 1994; 37: 39-48.
11. De Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, 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: 1500-5.
12. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Chaudhary BS, Shapiro S. Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. Circulation 1981; 64: 297-305.
13. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 1882-90.
14. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 110-6.
15. Stevenson WE, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. Circulation 1993; 88: 2953-61.
16. Maron BJ, Shen W, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342: 365-73.
17. Schwartz PJ. The long QT syndrome. Curr Probl Cardiol 1997; 22: 297-351.
18. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1391-6.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific mortality from sudden cardiac death - United States, 1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 123-6.
20. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 245-51.
21. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation 1984; 69: 250-8.
22. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet 1997; 349: 667-74.
23. Colucci WS. Landmark study: the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction Study (CAPRICORN). Am J Cardiol 2004; 93 (9A): 13B-16B.
24. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.
25. Singh SN, Fletcher RD, Fisher S, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med 1995; 333: 77-82.
26. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Lancet 1994; 344: 493-8.
27. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, Cintron G, Smith R, Francis G. Mechanism of death in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87 (6 Suppl): VI24-VI31.
28. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
29. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
30. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.

31. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099-140.
32. 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: 312-22.
33. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest-the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003; 24: 1204-9.
34. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352: 2581-8.
35. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 2883-91.
36. 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. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
37. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
38. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
39. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, 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: 2151-8.
40. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
41. Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, et al. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J* 2005; 149: 1020-34.
42. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1161-6.
43. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, et al, for the MADIT II Investigators. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1357-65.
44. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006; 114: 2766-72.
45. Camm J, Klein H, Nisam S. The cost of implantable defibrillators: perceptions and reality. *Eur Heart J* 2007; 28: 392-7.
46. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 652-8.
47. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al, for the MUSTT Investigators. 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: 1150-7.