

EDITORIALE

L'ICD nella cardiopatia ischemica: è ancora opportuno stratificare il rischio aritmico?

Roberto F.E. Pedretti, Simona Sarzi Braga, Raffaella Vaninetti

G Ital Aritmol Cardioslim 2003;3:121-127

Divisione di Cardiologia, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto Scientifico di Tradate

Premessa

La cardiopatia ischemica rappresenta ancora una delle maggiori cause di morte nei Paesi occidentali; ogni anno infatti circa 800.000 persone negli Stati Uniti d'America sono colpite da un infarto miocardico^{1,2} e, sebbene la maggior parte di essi venga dimessa dall'ospedale, una quota ancora considerevole rimane ad elevato rischio di morte nei mesi successivi l'evento acuto nonostante i progressi diagnostici e terapeutici.³ La mortalità cardiaca nel primo anno dopo infarto miocardico acuto in sottogruppi ad aumentato rischio risulta attualmente pari al 9%;⁴ la metà circa delle morti è attribuibile a eventi ischemici ricorrenti o a scompenso cardiaco da disfunzione ventricolare sinistra,³ l'altra metà ad aritmie ventricolari fatali.⁵⁻⁶ Esiste pertanto la necessità di adottare interventi terapeutici efficaci nella prevenzione della morte cardiaca aritmica al fine di ridurre ulteriormente la mortalità complessiva. La disponibilità di un intervento antiaritmico specifico, il defibrillatore impiantabile (ICD), ha stimolato l'ideazione e il compimento di importanti studi clinici che hanno recentemente dimostrato come il "device", applicato a diversi sottogruppi di pazienti con cardiopatia post-infartuale asintomatici per tachiaritmie ventricolari maligne, sia in grado di ridurre significativamente la mortalità per ogni causa.^{8,9,10}

Lo spunto: lo studio MADIT II

Lo studio MADIT II di recente pubblicazione¹⁰ aveva lo scopo di valutare l'effetto dell'impianto preventivo del defibrillatore sulla sopravvivenza di pazienti con pregresso infarto miocardico e frazione d'eiezione ventricolare sinistra (FEVS) depressa (<30%).

La popolazione dello studio era costituita da 1232 pazienti, arruolati in 76 centri per lo più negli Stati Uniti. I criteri di eleggibilità erano storia di infarto miocardico, occorso almeno un mese prima dell'arruolamento, e depressa funzione sistolica del ventricolo sinistro. Non era necessaria l'inducibilità della tachicardia ventricolare (TV) allo studio elettrofisiologico. I pazienti erano randomizzati, con rapporto 3:2, all'impianto del defibrillatore (742 pazienti) o alla terapia medica convenzionale (490 pazienti). L'end-point era la mortalità totale.

Le caratteristiche cliniche basali e la terapia medica in corso sono risultate simili nei due gruppi di pazien-

ti. A un follow-up medio di 20 mesi la mortalità è stata del 19,8% nel gruppo trattato con terapia convenzionale e del 14,2% nel gruppo di pazienti sottoposti a impianto di defibrillatore (IC 95%: 0,51-0,93; $p = 0,016$). L'hazard ratio per il rischio di morte per ogni causa è risultato di 0,69, con una riduzione del rischio del 31% nei pazienti impiantati rispetto a quelli trattati con la sola terapia medica. Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier cominciavano a divergere a circa 9 mesi dall'arruolamento, indicando una riduzione della mortalità del 12% a un anno e del 28% a due e tre anni nei pazienti impiantati.

Sulla base dei risultati di questo studio, in pazienti che si caratterizzano per pregresso infarto miocardico e severa compromissione della funzione sistolica del ventricolo sinistro, l'impianto preventivo di un defibrillatore migliora la sopravvivenza e potrebbe essere una terapia raccomandata.

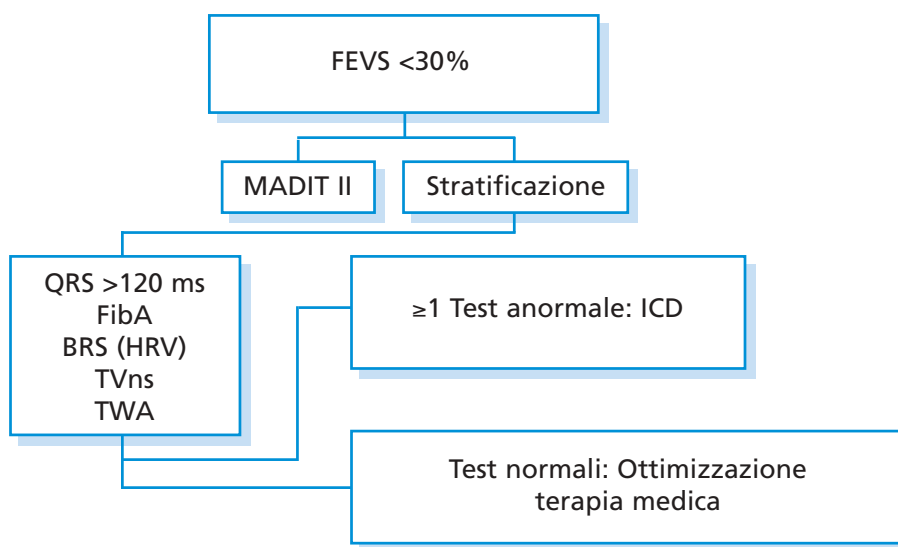
Le attuali raccomandazioni

Sulla scorta delle recenti raccomandazioni dell'European Society of Cardiology sulla morte cardiaca improvvisa, risulta mandatorio l'impianto di un ICD (Classe I) in pazienti "MADIT/MUSTT-like": soggetti con

cardiopatía ischemica post-infartuale, disfunzione ventricolare sinistra di grado almeno moderato (FEVS $\leq 40\%$), ≥ 1 episodio di TV non sostenuta e inducibilità di una tachiaritmia ventricolare sostenuta alla stimolazione ventricolare programmata.⁴ L'impianto di un ICD secondo le indicazioni desumibili dallo studio MADIT II viene definito un approccio terapeutico consigliabile in quanto utile, ma non irrinunciabile (Classe II).¹¹ L'impianto di un ICD in sottogruppi di pazienti a potenziale rischio aritmico secondo indicatori e percorsi di stratificazione prognostica diversi da quelli su indicati non è contemplato nelle attuali raccomandazioni.

Le domande

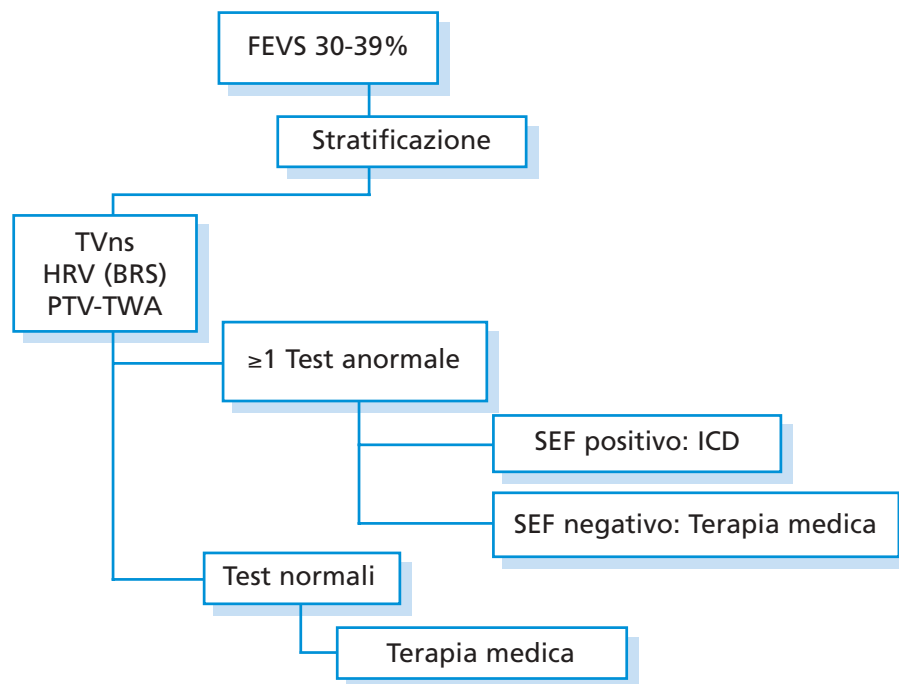
1. Nella pratica clinica l'acquisizione delle indicazioni desumibili dallo studio MADIT II è possibile nell'attuale scenario economico-finanziario con cui anche il Sistema Sanitario Nazionale sta ormai confrontandosi?
2. Indipendentemente da quanto indicato al punto precedente, nel gruppo di pazienti randomizzato alla terapia convenzionale la mortalità è risultata del 20%. Pertanto, nel caso in cui si procedesse all'impianto di un ICD semplicemente guidati dai valori della FEVS,



FEVS: frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; FibA: fibrillazione atriale; BRS: sensibilità barocettiva; HRV: variabilità della frequenza cardiaca; TVns: tachicardia ventricolare non sostenuta; TWA: alternanza dell'onda T; ICD: defibrillatore impiantabile.

FIGURA 1

L'ICD nella cardiopatia ischemica: è ancora opportuno stratificare il rischio aritmico?



FEVS: frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; TVns: tachicardia ventricolare non sostenuta; HRV: variabilità della frequenza cardiaca; BRS: sensibilità barocettiva; PTV: potenziali tardivi ventricolari; TWA: alternanza dell'onda T; ICD: defibrillatore impiantabile; SEF: studio elettrofisiologico.

FIGURA 2

è da attendersi a 20 mesi una non necessità del trattamento in circa l'80% dei casi. È quindi plausibile chiedersi se tutti i pazienti "MADIT II-like" siano in realtà davvero uguali tra loro in termini prognostici.

3. Indicatori e percorsi di stratificazione del rischio aritmico diversi da quelli adottati negli studi MADIT e MUSTT non sono contemplati nelle raccomandazioni per l'impianto di un ICD, nonostante le chiare evidenze scientifiche raccolte e la forza con cui alcuni (ad es., gli indicatori autonomici) sono stati proposti nel documento dell'European Society of Cardiology. È pertanto clinicamente corretto non impiantare un ICD in sottogruppi di pazienti chiaramente a rischio solo perché esclusi dagli algoritmi di stratificazione adottati nei trial sugli ICD?

Gli spunti di riflessione

- Sebbene un trattamento con ICD in pazienti definiti a rischio perché affetti da cardiopatia ischemica post-

infartuale e severa disfunzione ventricolare sinistra sia certamente efficace e legittimo, esistono dubbi circa la reale applicabilità nella pratica clinica di questo approccio stante le sempre più limitate risorse economiche ad uso del Sistema Sanitario Nazionale. I cardiologi si confrontano con questa difficile problematica quotidianamente, compressi come sono tra l'esigenza di fornire al singolo paziente la miglior terapia possibile e la richiesta di contenimento dei costi da parte della propria amministrazione. Pragmaticamente, non crediamo che l'orientamento percorribile sia quello di un uso estensivo dell'ICD secondo i suggerimenti del MADIT II. Secondo stime presentate in diverse riunioni scientifiche dal collega G.L. Botto, della Divisione di Cardiologia dell'Ospedale S. Anna di Como, oggi in Italia vi sarebbero da 18.000 a 20.000 pazienti con caratteristiche cliniche analoghe a quelle dei soggetti inclusi nello studio MADIT II. La dimensione di questa popolazione rende razionalmente necessario percorrere stra-

de alternative, almeno in attesa di contesti economico-finanziari diversi, alla cui realizzazione è auspicabile concorrano anche le aziende produttrici, agendo per quanto possibile sui costi di produzione.

- Se è necessario seguire percorsi alternativi a quelli proposti dallo studio MADIT II, se non altro per ragioni organizzative ed economico-finanziarie, è indispensabile riportare la nostra attenzione sulla abbondante letteratura scientifica raccolta dalla seconda metà degli anni Ottanta ad oggi sul problema della stratificazione del rischio aritmico nel post-infarto e nella cardiopatia ischemica. In primo luogo è legittimo affermare che l'aspettativa prognostica dei pazienti con cardiopatia ischemica post-infartuale e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro non è definibile sulla scorta della sola FEVS. I pazienti "MADIT II-like" possono essere infatti efficacemente suddivisi in classi di differente rischio mediante ulteriori variabili. A tal proposito è particolarmente rilevante un lavoro condotto da La Rovere et al.¹² circa il ruolo prognostico della sensibilità barocettiva nei pazienti con FEVS <35% desumibile dal database di un ampio studio multicentrico internazionale, l'ATRAMI.¹³ L'analisi statistica multivariata ha infatti mostrato che una ridotta sensibilità barocettiva (<3 msec/mmHg) e il riscontro di TV non sostenuta risultavano predittori indipendenti di mortalità cardiaca in tale gruppo di pazienti. Di particolare rilievo era che l'associazione di una FEVS <35% con una depressa sensibilità barocettiva o con la presenza di TV non sostenuta identificava un sottogruppo pari al 45% dei pazienti che, in rapporto alla presenza di uno o di entrambi gli indicatori, presentava una mortalità cardiaca attesa a 2 anni del 15-30%. Al contrario, il restante 55% dei soggetti mostrava, in assenza dei suddetti marker, una mortalità cardiaca attesa a 2 anni <5%, nonostante il rilievo di una FEVS <35%. È ovvio che quest'ultima occorrenza di eventi appare inaccettabilmente bassa da giustificare di per sé l'impianto di un ICD. Clinicamente rilevanti e in linea con quanto sopra esposto sono anche alcune informazioni forniteci dagli stessi ricercatori MADIT II, ancora proposte in forma di brevi comunicazioni a importanti congressi internazionali e per la cui definitiva valutazione è necessario attenderne la pubblicazione per esteso. I dati preliminari suggeriscono

che alcuni sottogruppi di pazienti arruolati nel MADIT II, selezionati sulla base di semplici criteri clinici ed elettrocardiografici possano giovare in misura significativamente superiore del trattamento profilattico con ICD: fibrillazione atriale, durata del QRS all'ECG di superficie >150 msec. Anche la presenza di alternanza dell'onda T (TWA) sembrerebbe essere un indicatore di rischio promettente nei pazienti "MADIT II-like". All'ultimo Congresso dell'American Heart Association il gruppo di Ikeda¹⁴ ha dimostrato in 82 pazienti con pregresso infarto e FEVS <30% che la presenza o la non determinabilità di TWA a un test ergometrico submassimale si associavano all'occorrenza di tachiaritmie ventricolari maligne nel 30% dei casi, al contrario un evento aritmico occorreva soltanto nel 4% dei soggetti senza TWA.

- Che la FEVS non costituisca l'unico indicatore di rischio aritmico è a tutti ben noto. È da sottolinearsi come in anni di attiva ricerca si siano identificati numerosi test utili alla stratificazione dei pazienti infartuati a rischio di eventi aritmici maggiori la cui rilevanza e il cui significato clinico sono stati in effetti recepiti e sottolineati dalla già citata Task Force dell'European Society of Cardiology.⁴ Può quindi essere utile ripercorrere alcuni essenziali passaggi nella storia della stratificazione del rischio aritmico nel post-infarto.
 - Parametri aggiuntivi alla FEVS identificati come "marker" prognostici comprendono la presenza di potenziali tardivi ventricolari (Classe II),^{4,15} espressione di attività elettrica rallentata, disomogenea e frazionata favorente il fenomeno del rientro, e l'attività ectopica ventricolare frequente e complessa all'ECG dinamico secondo Holter (Classe II).^{4,16,17} Più recentemente sono state proposte altre tecniche al fine di identificare ulteriori possibili predittori di rischio: i più noti sono la dispersione dell'intervallo QT all'ECG di superficie^{18,19} e l'alternanza dell'onda T;²⁰ i dati disponibili in letteratura sono però dimensionalmente ancora contenuti, pur se promettenti, per quanto concerne l'alternanza dell'onda T (Classe II), e contraddittori per quanto concerne la dispersione dell'intervallo QT. È ormai inoltre ampiamente dimostrato come una disfunzione dell'equilibrio autonomo cardiaco, studiato mediante va-

L'ICD nella cardiopatia ischemica: è ancora opportuno stratificare il rischio aritmico?

lutazione della variabilità della frequenza cardiaca e del riflesso barorecettoriale, rivesta un ruolo significativo nella valutazione del rischio aritmico.¹³ Gli indicatori autonomici, in particolare, vengono collocati in Classe I dagli esperti dell'European Society of Cardiology, il che tradotto nella pratica clinica equivale a dire che in tutti i pazienti con recente infarto, o almeno in quelli con ridotta FEVS, si dovrebbero acquisire informazioni sull'equilibrio neurovegetativo cardiaco. L'uso dei test non invasivi nella stratificazione del rischio, singolarmente considerati, è però inficiato da una modesta accuratezza diagnostica. Questo fenomeno, sicuramente riconducibile all'eziopatogenesi multifattoriale delle tachiaritmie ventricolari maligne nel post-infarto,²¹ ha giustificato l'uso integrato dei diversi marker, al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica: è stato così dimostrato che la presenza di un solo fattore di rischio non invasivo in assenza degli altri non risulta associarsi a una frequenza di eventi aritmici significativamente più elevata di quella riscontrabile nei soggetti privi di qualsiasi indicatore, mentre la presenza contemporanea di 2 o 3 degli indici di rischio sopra citati consente l'individuazione dei pazienti a prognosi sfavorevole con un valore predittivo positivo compreso tra il 30 e il 50%.^{22,23} In questo scenario lo studio elettrofisiologico, mediante la tecnica della stimolazione ventricolare programmata, è stato dapprima accolto dalla comunità scientifica con riluttanza, forse a causa delle sue caratteristiche di invasività e dei deludenti risultati riportati nei primi studi;²⁴ successivamente diversi autori ne hanno rivalutato il ruolo suggerendone l'impiego esclusivamente in pazienti pre-selezionati con tecniche non invasive e pertanto a probabilità medio-alta di eventi aritmici spontanei.^{22,25} Nasceva così la proposta della strategia di stratificazione a 2 livelli (primo livello con test diagnostici non invasivi, secondo livello invasivo con stimolazione ventricolare programmata): tale approccio, auspicato sulla scorta degli studi preliminari, è stato verificato prospetticamente per la prima volta in uno studio del nostro gruppo quasi 10 anni orsono.²² I risultati indicarono che tale approccio appariva piuttosto efficace: era in-

fatti possibile individuare con buona sensibilità (81%) un gruppo di pazienti infartuati con rischio di eventi aritmici sufficientemente elevato (65%) da poter essere considerati candidati a terapie specifiche quale l'impianto di un ICD. Risultati sovrapponibili venivano poi forniti da almeno altri tre ulteriori studi pubblicati negli anni successivi.²⁶⁻²⁸ Tale strategia è stata recentemente riproposta in una metanalisi ad opera di Bailey et al.:²⁹ la revisione della letteratura attuata, con il vantaggio di aver raccolto e valutato i dati di oltre 9000 pazienti (4000 circa per quanto riguarda lo studio elettrofisiologico), ha permesso di confermare che l'algoritmo di stratificazione a 2 livelli descritto (combinando 4 variabili di rischio non invasivo – potenziali tardivi ventricolari, variabilità della frequenza cardiaca, aritmie ventricolari all'ECG Holter e disfunzione sistolica ventricolare sinistra – e riservando lo studio elettrofisiologico ai pazienti in cui la valutazione non invasiva non era conclusiva) è efficace, permettendo l'individuazione di circa il 90% dei pazienti in una categoria ad alto (>30%) o basso (<3%) rischio aritmico dopo infarto del miocardico.

È quindi ragionevole affermare che non tutti i pazienti a rischio sono in realtà compresi nei sottogruppi arruolati nei trial sugli ICD. Ad esempio, che atteggiamento tenere di fronte a un paziente con cardiopatia ischemica post-infartuale, FEVS del 33% e depressa variabilità del ciclo cardiaco o depressa sensibilità barocettiva pur in assenza di TV non sostenuta? La mortalità attesa è in questo caso stimabile a due anni come del 15-20%,¹² non molto diversa quindi da quella osservata nel gruppo randomizzato nello studio MADIT II alla terapia medica. Per quale ragione non si dovrebbe eseguire uno studio elettrofisiologico in un paziente con tali caratteristiche cliniche e per quale ragione non dovrebbe essere impiantato un ICD nel caso di inducibilità aritmica?

Alcune indicazioni operative

Ci permettiamo di esporre qui la linea operativa interna al nostro Istituto per quanto riguarda la stratificazione del rischio aritmico che abbiamo riassunto nel-

le Figure 1 e 2. Stante la persistenza di una certa difficoltà operativa nella valutazione del rischio aritmico del paziente infartuato, crediamo che ci si debbano porre prima di tutto le seguenti due domande:

Quale paziente post-infartuale stratificare per quanto riguarda il rischio aritmico dopo un infarto miocardico? Tutti i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (FEVS $\leq 40\%$), dopo aver escluso la presenza di ischemia miocardica residua. Nei pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro $>40\%$ la modesta occorrenza di eventi aritmici non giustifica probabilmente approfondimenti diagnostici ulteriori, ma la sola ottimizzazione della terapia medica.

Quali esami strumentali è utile eseguire e in che ordine? L'ecocardiogramma per la determinazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro rimane l'esame cardine nel processo di stratificazione del rischio aritmico.

Nei pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro marcatamente depressa ($<30\%$) (Figura 1), qualora non ci si orienti direttamente verso il trattamento con ICD, potrebbe essere ricercato un fattore di rischio addizionale tra protratta durata del QRS, fibrillazione atriale, alterato equilibrio neurovegetativo cardiaco (variabilità della frequenza cardiaca o depressa sensibilità barocettiva), TV non sostenuta e TWA. La presenza di almeno uno tra i suddetti indicatori probabilmente giustificherebbe l'impianto dell'ICD, l'assenza di tutti gli indici indurrebbe alla sola ottimizzazione della terapia medica.

Lo studio elettrofisiologico potrebbe infatti non essere necessario quando la FEVS è marcatamente ridotta. Nello studio MADIT II, come già ricordato, i risultati dello studio elettrofisiologico non erano rilevanti per quanto riguarda la randomizzazione, tuttavia nei pazienti impiantati con l'ICD si è provveduto a eseguire uno studio di induzione al fine di verificarne il significato prognostico nel follow-up. Come presentato dai ricercatori del MADIT II, ancora una volta in comunicazioni a Congressi Internazionali, si è osservato che l'induzione di una tachiaritmia ventricolare sostenuta è predittiva della successiva occorrenza di TV, ma non di fibrillazione ventricolare e quindi di arresto cardiaco e morte improvvisa. Questo dato, di cui ancora una volta è comunque necessario attendere la pubblicazione per esteso prima di trarre conclusioni, pone comunque serie perplessità sulla reale utilità dello studio elet-

trofisiologico nei pazienti con cardiopatia ischemica post-infartuale e FEVS $<30\%$.

Nei pazienti con frazione di eiezione moderatamente ridotta (30-39%) (Figura 2) potrebbe essere eseguito un ECG dinamico al fine di identificare eventuali pazienti "MADIT-MUSTT-like" da avviare a studio elettrofisiologico nel caso di TV non sostenuta. In assenza di TV non sostenuta, la necessità di uno studio elettrofisiologico dovrebbe essere ulteriormente approfondita ricercando l'eventuale presenza di potenziali tardivi o, in assenza di potenziali tardivi o nel caso di ritardo di conduzione, di disautonomia cardiaca (depressa variabilità della frequenza cardiaca o depressa sensibilità barocettiva) o di TWA. I pazienti inducibili alla stimolazione programmata dovrebbero essere impiantati con un ICD.

Fermo restando che quanto qui esposto non vuole e non può in alcun modo sostituirsi alle attuali raccomandazioni e linee guida, crediamo e speriamo che le nostre riflessioni possano stimolare un'utile discussione sulle pagine di questa rivista.

Bibliografia

1. Every NR, Hlatky MA, McDonald KM, Weaver WD, Hallstrom AP. Estimating the proportion of post-myocardial infarction patients who may benefit from prophylactic implantable defibrillator placement from the analysis of the CAST registry. *Am J Cardiol* 1998;82:683-685.
2. Friedman PL, Stevenson WG. Unsustained ventricular tachycardia: to treat or not to treat? (editorial). *N Engl J Med* 1996; 335:1984-1985.
3. American Heart Association. *2001 Heart and stroke Statistical Update*. Dallas, TX: American Heart Association.
4. 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;22:1374-1450.
5. Greene HL, Richardson DW, Barker AH, et al. and the CAPS investigators. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or non-arrhythmic (the Cardiac Arrhythmia Pilot Study). *Am J Cardiol* 1989;63:1-6.
6. The Multicenter Post-Infarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-336.
7. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:561-582.
8. Moss AK, 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;335:1993-1940.

L'ICD nella cardiopatia ischemica: è ancora opportuno stratificare il rischio aritmico?

9. Buxton AE, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multi-center Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
10. 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 a reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-783.
11. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:13-15.
12. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. Implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072-2077.
13. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-484.
14. Kato T, Ozawa Y, Kasamaki Y, et al. Usefulness of T-wave alternans for effective prophylactic therapy in patients with prior myocardial infarction and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation* 2002;(Suppl I)18:1852.
15. Steinberg JS, Regan A, Sciacca RR, et al. Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1992;69:13-21.
16. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, et al. and the Multicenter Post-Infarction Research Group. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the two years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-258.
17. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;58:1151-1160.
18. Zabel M, Klingenheden T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998;97:2543-2550.
19. Pedretti RFE, Catalano O, Ballardini L, et al. Prognosis in myocardial infarction survivors with left ventricular dysfunction is predicted by electrocardiographic RR interval but not QT dispersion. *Int J Cardiol* 1999;68:83-93.
20. Ikeda T, Saito H, Tanno V, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:79-82.
21. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992;85(Suppl I):I2-10.
22. Pedretti R, Etro MD, Laporta A, Sarzi Braga S, Carù B. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;71:1131-1141.
23. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687-697.
24. Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL, Josephson ME. Identifying patients at risk of sudden death after myocardial infarction: value of the response to programmed stimulation, degree of ventricular ectopic activity and severity of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983;52:1190-1196.
25. Bourke JP, Richards DAB, Ross DL, et al. Routine programmed electrical stimulation in survivors of acute myocardial infarction for prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmias during follow-up: results, optimal stimulation protocol and cost-effective screening. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:780-788.
26. Zoni Berisso M, Molini D, Mela GS, Vecchio C. Value of programmed ventricular stimulation in predicting sudden death and sustained ventricular tachycardia in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:673-680.
27. Andresen D, Steinbeck G, Bruggeman T, et al. Risk stratification following myocardial infarction in the thrombolytic era: a two-step strategy using non-invasive and invasive methods. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:131-138.
28. Schmitt C, Schneider MAE, Zrenner B, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction: the role of programmed ventricular stimulation (abstr). *Circulation* 1997;96:I-716.
29. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1902-1911.

Indirizzo per la corrispondenza

Roberto F.E. Pedretti
Divisione di Cardiologia
IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri
Istituto Scientifico di Tradate
via Roncaccio, 16
21049 Tradate (VA)
Tel.: + 39 0331/829111
Fax: + 39 0331/829303
E-mail: rpedretti@fsm.it