

# PRO E CONTRO IL DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE

*M. Brignole*

**Centro Aritmologico, Dipartimento di Cardiologia,  
Ospedali del Tigullio, Lavagna.**

*È eticamente indispensabile essere onesti con i dati  
in modo da poter essere onesti con i nostri pazienti.*

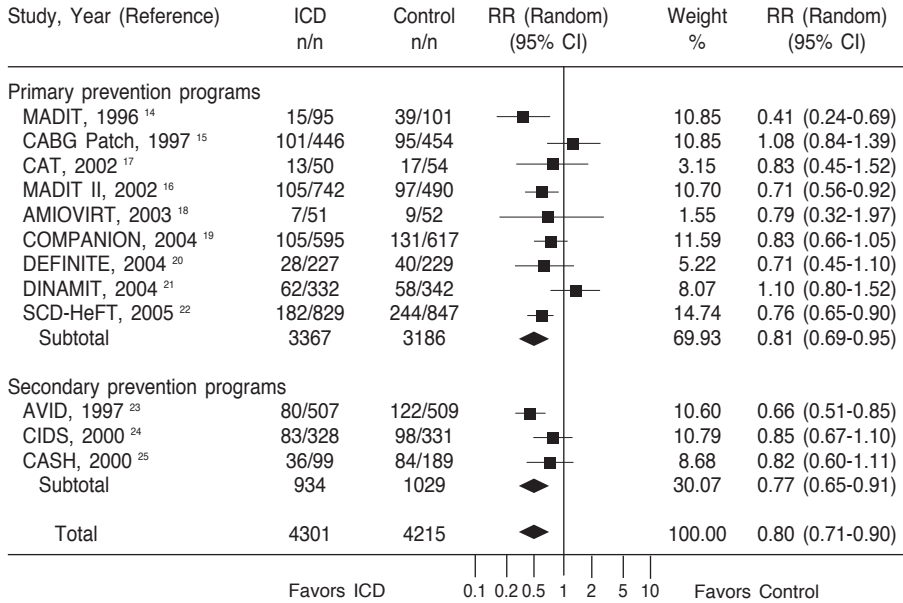
## **Punti chiave**

- È definitivamente dimostrato che la terapia con ICD è efficace per interrompere la morte cardiaca improvvisa.
- Tuttavia, è meno chiaro quanto questa capacità, che prolunga di poco la durata della vita, superi i potenziali effetti avversi di morbilità, qualità di vita e modalità della morte.
- È difficile poter considerare l'impianto di un ICD come una "polizza assicurativa sulla vita" dal momento che i pazienti che non beneficeranno di tale terapia sono esposti alle complicanze legate alla procedura e a quelle legate al device.
- Una riconsiderazione dei benefici e dei possibili rischi della terapia ICD permetterà ai medici di avere un dialogo più mutualmente informato ed equilibrato con i loro pazienti.

## **L'efficacia dell'ICD è dimostrata**

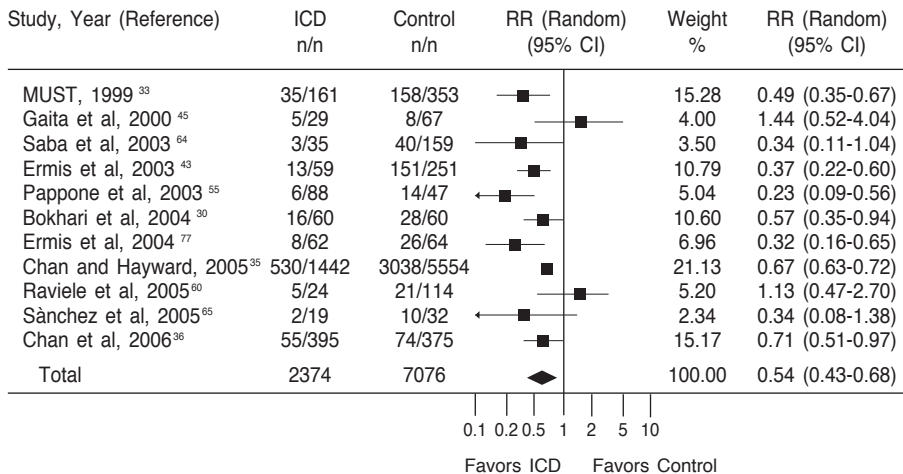
In una revisione sistematica della letteratura <sup>1</sup> su pazienti adulti con disfunzione ventricolare (a prescindere se i pazienti avessero scompenso cardiaco meno), 86% dei quali in classe NYHA II o III, l'impianto di ICD ridusse la mortalità totale del 20% nei trial randomizzati e controllati, per merito di una riduzione relativa del 54% di morte improvvisa (Fig. 1) e del 46% negli studi osservazionali con gruppo di controllo (Fig. 2).

Questo effetto era presente sia nei pazienti con una storia di tachiaritmie ventricolari emodinamicamente mal tollerate (prevenzione secondaria) che in quelli senza (prevenzione primaria) e sia nei pazienti ischemici che in quelli non ischemici. Comunque, nei trial randomizzati di prevenzione primaria la



AMIOVIRT= Amiodarone vs. Implantable Defibrillator Randomized Trial; AVID = Antiarrhythmics Versus defibrillators; CABG Patch = Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial; CASH = Cardiac Arrest Study Am-burg; CAT = Cardiomyopathy Trial; CIDS = Canadian Implantable Defibrillator Study; COMPANION = Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillator in Heart Failure Trial; DEFINITE = Defibrillators in Non Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation; DINAMIT = Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial; MADIT = Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial; RR = relative risk; SCD-HeFT= Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial.

Fig. 1. Efficacia di ICD negli studi randomizzati e controllati.



MUSTT = Multicenter Unsustained Tachycardia Trial; RR = relative risk.

Fig. 2. Efficacia di ICD negli studi osservazionali in cui era presente un gruppo di controllo non randomizzato.

frazione di eiezione (FE) era fra 21% e 28%, mentre in quelli di prevenzione secondaria era fra 32% e 46%.

Negli studi osservazionali la FE media variava fra 19% e 46%. Gli studi osservazionali dimostravano anche una riduzione della morte non cardiaca nei portatori di ICD (RR, 0.74). Il fatto che gli studi osservazionali dimostravano una riduzione della morte non cardiaca fa supporre un bias di selezione (i medici selezionarono i pazienti meno gravi per l'impianto di ICD e questo probabilmente spiega il più largo beneficio osservato negli studi osservazionali rispetto a quelli randomizzati).

Mentre vi è un beneficio nei pazienti con una storia clinica di tachiaritmie ventricolari ed in quelli in classe NYHA II o III, una metanalisi a posteriori che raggruppava 12 trial randomizzati non mostrò riduzione di mortalità ( $p=0.13$ ). Analogamente, i risultati dei trial non permisero di trarre conclusioni per i pazienti in classe NYHA IV ( $p=0.62$ ) (Tabella I).

Il rapporto costo-efficacia della terapia con ICD nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra è stato, tra altri, analizzato di Sanders <sup>2</sup> (riportato in tabella II).

Tabella I - Quali pazienti dovrebbero essere considerati per l'impianto di ICD.

Stato dei sintomi	Entità dell'effetto	Conclusioni
Storia di TV o FV	riduzione di mortalità 0.77 (CI 0.65 – 0.91)	beneficio certo
Classe NYHA II o III	riduzione di mortalità 0.81 (CI 0.69 – 0.95)	beneficio certo
Classe NYHA I	effetto non significativo ( $p=0.13$ )	beneficio non dimostrato
Classe NYHA IV	effetto non significativo ( $p=0.62$ )	beneficio non dimostrato

Tabella II - Analisi di costo per anno di vita salvata con defibrillatore automatico (ICD) in 8 studi randomizzati (da: Sanders<sup>2</sup>).

Intervento	Costo/anno vita salvata (2005) [Dollari]	Aumento nella durata della vita [anni]
Pregresso IMA, FE<35% e TV non sostenuta (MUSTT)	24.500	4.1
Pregresso IMA, FE<35% e TV non sostenuta (MADIT)	25.300	3.6
Dopo intervento di by-pass Ao-Co (CABG-Patch)		ICD inefficace
Pregresso infarto e FE <30% (MADIT 2)	39.000	1.9
Cardiomiopatia dilatativa e FE<35% (DEFINITE)	36.800	2.0
IMA e FE<35% (DINAMIT)		ICD inefficace
Scopenso, QRS >120 e risincronizzazione elettrica (COMPANION)	36.500	2.7
Scopenso e FE<35% (SCD-HeFT)	50.700	1.4

## Le complicanze del mondo reale sono sotto-stimate

In una revisione sistematica della letteratura <sup>1</sup>, la morte periprocedurale occorse nell'1.2% delle procedure, prevalentemente nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra; complicanze meccaniche occorsero nel 5.3%. Le percentuali di successo e la sicurezza dell'impianto di ICD furono simili nella pratica clinica e nei trial randomizzati. Tra i 30984 pazienti del registro Medicare <sup>3</sup>, un totale di 10.8% di essi ebbe una o più complicanze durante il periodo di ospedalizzazione necessario per l'impianto. La percentuale delle complicanze fu simile nei pazienti che ricevettero un ICD e in quelli che ricevettero un CRT.

La frequenza di complicanze dopo l'impianto, per 100 pazienti per anno, fu: 1.4 malfunzionamenti del device, 1.5 problemi legati al catetere e 0.6 infezioni della tasca.

La percentuale di pazienti con scariche inappropriate fu sorprendentemente alta, 19.1 per 100 pazienti per anno nei trial randomizzati e 4.9 per 100 pazienti per anno negli studi osservazionali, che evidentemente sottostimarono tale complicanza. Tali shock inappropriati furono dovuti in genere a doppio conteggio, oversensing, extrasistolia e tachicardie sopraventricolari (da tachicardia sinusale a fibrillazione atriale). È sufficientemente dimostrato che gli shock dell'ICD riducono la qualità di vita ed aumentano l'incidenza di depressione ed ansietà <sup>1</sup>. A parte tale morbilità, gli shock inappropriati possono costituire un rischio letale per il paziente. Ad esempio, nello studio SCD-HeFT <sup>4</sup>, i pazienti che ricevettero shock inappropriati furono a più alto rischio di morte (HR: 1.97), così come nello studio MADIT II <sup>5</sup> (HR: 2.29). Il solo fatto di inserire un device può avere un effetto proaritmico <sup>6</sup>. Sono stati ipotizzati numerosi meccanismi tramite i quali un ICD può favorire una tachiaritmia; essi includono il malfunzionamento del device, l'induzione di aritmie in conseguenza di shock inappropriati (Fig. 3), azione trigger da parte del pacing cardiaco e cambiamento del fronte d'onda di attivazione ventricolare, con aumento della dispersione della refrattarietà da parte della stimolazione epicardica nella terapia di risincronizzazione. In più, un effetto locale da irritazione meccanica e fibrosi tardiva, causato dal catetere ventricolare, può costituire un meccanismo potenziale di insorgenza di tachicardia ventricolare.

L'affidabilità a lungo termine dei cateteri degli ICD costituisce un problema importante. In uno studio <sup>7</sup>, il 15% dei cateteri divenne malfunzionante durante il follow-up. La probabilità di buon funzionamento del catetere fu rispettivamente dell'85% e del 60% a 5 e a 8 anni dall'impianto. La probabilità annua di malfunzionamento aumentò progressivamente nel tempo e fu del 20% per cateteri di 10 anni di funzionamento ( $P < 0.001$ ). Le principali cause di malfunzionamento del catetere furono: difetto dell'isolamento elettrico (56%), frattura dell'elettrodo (12%), perdita di cattura ventricolare (11%), variazione anormale dell'impedenza (10%) e difetto di sensing (10%). I malfunzionamenti del catetere furono più frequenti nei pazienti giovani e nelle donne. Questi dati pongono seri problemi per i pazienti che hanno una lunga aspettativa di vita al momento dell'impianto dell'ICD, quali i pazienti giovani, quelli con funzione sistolica preservata e quelli con impianto profilattico.

Nonostante i miglioramenti di costruzione e del design, gli ICD rimangono imperfetti. Il malfunzionamento strutturale dei device impiantati costituisce

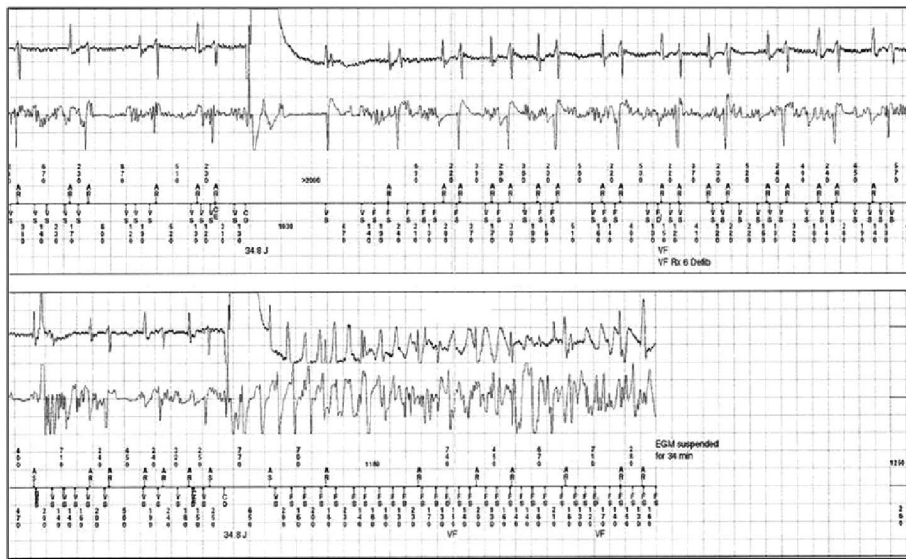


Fig. 3. Shock inappropriati causati da “rumore” elettrico in un paziente in prevenzione primaria. Il sesto ed ultimo shock indusse fibrillazione ventricolare che determinò la morte del paziente. (Tung R, et al. J Am Coll Cardiol 2008; 52:1111-21).

un effetto avverso grave sulla morbilità sia medica che psicologica. Nel 2001 Maisel et al.<sup>8</sup> riportarono una percentuale di “recall” del 16.4 per 100 pazienti per anno, dovuto per il 54% a malfunzionamento dell’hardware e per il 41% a difetti di programmazione. Nel 2005 tutte le tre principali case costruttrici fecero segnalazioni di possibili malfunzionamenti degli ICD (St. Jude Photon Atlas, Guidant Ventak Prizm/Contak Renewal, Medtronic Marquis). Infine, seppur raramente, sono stati descritti casi di morti improvvise o di eventi aritmici associati con riscontro di frattura o alta soglia di stimolazione dell’elettrodo; altre morti furono correlate a malfunzionamento improvviso del generatore<sup>9</sup>.

In sintesi, è difficile poter considerare l’impianto di un ICD come una “polizza assicurativa sulla vita”, dal momento che i pazienti che non beneficeranno di tale terapia sono esposti alle complicanze legate alla procedura e a quelle legate al device.

### Sovrastima dell’efficacia degli ICD nelle linee guida correnti

Il criterio usato per stilare le raccomandazioni delle linee guida coincide con i criteri di inclusione dei trial e non invece con le caratteristiche effettivamente riscontrate nei pazienti arruolati. Questo criterio di “cut-off” liberale può determinare un uso di ICD nella direzione sbagliata poiché il valore medio di FE effettivamente riscontrato nella popolazione dei trial fu molto più basso del valore limite raccomandato nelle linee guida. Per esempio, la FE media dei pazienti arruolati negli studi AVID, MADIT I, MADIT II, SCD-

HeFT, e MUSTT fu del 27%, mentre le linee guida riportano un valore limite di 35% <sup>10</sup>. Nello studio SCD-HeFT <sup>4</sup>, i pazienti con FE fra 30% e 35% non ebbero beneficio dall'ICD; il beneficio fu ristretto solo a quelli con FE >30%. Inoltre, per lo più le linee guida (vedi ad es <sup>10</sup>) pongono come raccomandazioni di classe I i pazienti in classe NYHA I se essi hanno una FE <30%, anche se non vi sono dati di efficacia conclusivi in letteratura per tali pazienti (vedi tabella I).

Inoltre la maggior parte dei trial ha criteri peculiari di inclusione che non sono stati presi in considerazione nelle raccomandazioni delle linee guida. Per esempio, nello studio COMPANION <sup>11</sup>, i criteri di inclusione comprendevano anche un episodio di scompenso cardiaco acuto che richiese ricovero nell'anno precedente, ma tale criterio non è presente nelle linee guida. Nello studio DINAMIT <sup>12</sup> i pazienti nel post-infarto non avevano solo una FE <35%, ma anche un'alterazione del tono neurovegetativo, ecc. Nello studio MADIT II <sup>13</sup> il beneficio dell'ICD fu osservato solo nei pazienti che ricevettero l'impianto a distanza dall'infarto del miocardio (>18 mesi), ma non in quelli che furono impiantati prima di 18 mesi. I pazienti non erano consecutivi e nel lavoro non sono riportate le caratteristiche dei pazienti esclusi.

Come conseguenza, la maggior parte dei pazienti che ricevono oggi un impianto di ICD non riceverà mai una terapia appropriata dallo stesso, ma sarà esposta al rischio delle suddette complicanze. Da tre quarti a due terzi dei pazienti inseriti negli studi osservazionali non ricevettero nessuna terapia appropriata dal loro ICD e solo dal 5% al 12% dei partecipanti ai trial randomizzati ricevette uno shock appropriato per anno <sup>14</sup>.

Shock appropriato non equivale a shock necessario. Un'analisi degli studi randomizzati di prevenzione primaria e secondaria ha evidenziato che la percentuale dei pazienti che ricevette degli shock appropriati era grandemente più elevata della percentuale di morte totale e morte improvvisa osservata nei rispettivi gruppi di controllo <sup>6</sup>. Pertanto, la terapia ICD non può essere considerata un outcome surrogato per la morte improvvisa, dal momento che molti episodi avrebbero potuto non essere fatali. Ciò suggerisce che è necessario fare una distinzione fra shock appropriati e shock necessari. Inoltre, nello studio SCD-HeFT <sup>15</sup> i pazienti che ricevettero shock appropriato ebbero una mortalità totale significativamente più alta dei pazienti che non ricevettero shock appropriati (hazard ratio, 5.68). Nello studio DINAMIT <sup>12</sup>, la prevenzione della morte aritmica ottenuta con ICD (HR: 0.42) fu controbilanciata in parte da un eccesso di morte non aritmica (HR: 1.75). Nello studio MADIT II <sup>16</sup>, la mortalità dei pazienti che ricevettero una terapia per la FV fu comunque >50% a 2 anni. La tabella II elenca il beneficio medio di sopravvivenza atteso nei pazienti nei quali ICD salvò la vita. La causa più comune di morte tra i pazienti con ICD fu lo scompenso cardiaco ingravescente. Gli autori supposero che l'interruzione efficace della morte improvvisa semplicemente cambiò il modo di morire verso lo scompenso cardiaco.

### **È possibile identificare i pazienti che sono a maggior probabilità di trarre un beneficio dalla terapia ICD?**

Le metanalisi riportano un effetto medio. Di conseguenza le linee guida raccomandano la terapia ICD in prevenzione primaria nei pazienti con bassa FE. Tuttavia, il beneficio dell'ICD nella popolazione con bassa FE non è

uniforme. Lo sviluppo di sistemi di stratificazione del rischio al fine di identificare chi dovrebbe (o potrebbe) trarre beneficio da un ICD è chiaramente una necessità clinica (Tabella III).

Poiché la terapia ICD non dimostrò beneficio quando l'impianto avveniva al momento del by-pass aorto-coronarico, oppure entro 40 giorni dall'infarto acuto, oppure entro 6 mesi dalla rivascolarizzazione coronarica, è giustificato ritardare l'impianto di ICD dopo un evento coronarico acuto o un intervento di rivascolarizzazione <sup>1</sup>.

Nello studio MADIT 2 trial <sup>17</sup>, 5 fattori clinici sono risultati correlati con un più alto rischio di morte. Essi sono: classe NYHA  $\geq$ II, età  $\geq$ 70 anni, azoto ureico (BUN)  $\geq$ 26 mg/dl (creatinina  $\geq$ 1.3), durata del QRS  $\geq$ 0.12 s, e presenza di fibrillazione atriale. La mortalità osservata nel gruppo di controllo (no ICD) fu di 8% nei pazienti con nessuno di tali fattori di rischio e del 28% nei pazienti con uno o più di essi. La terapia ICD determinò una riduzione del 49% del rischio di morte ( $p = 0.001$ ) tra i pazienti con 1 o 2 fattori, mentre non determinò alcun beneficio tra i pazienti con nessuno o in quelli con 3 o più di essi. In altre parole, fu osservata una curva ad U di efficacia di ICD con un effetto benefico marcato nei pazienti a rischio intermedio ed un effetto marginale in quelli a più basso o più alto rischio (Fig. 4).

I pazienti ischemici con FE  $>35\%$  non sono considerati candidati ad ICD dalle linee guida correnti. Per i pazienti con FE fra 30% e 40% è prudente ripetere una valutazione della FE dopo 6 o 12 mesi <sup>18</sup>. Per i pazienti con una FE fra 25% e 35% dovrebbero essere considerati fattori di rischio aggiuntivi. Entro questi valori, infatti, vi sono dati sufficienti che dimostrano un maggiore beneficio tra i pazienti con FE intorno a 25% o meno rispetto a quelli con

Tabella III - Guida schematica per identificare i pazienti con disfunzione sistolica che possono beneficiare di terapia con ICD.

Beneficio più probabile	Beneficio meno probabile
FE $<30\%$ FE 30% - 35% e: <ul style="list-style-type: none"> <li>• QRS largo (<math>&gt;120</math> msec)</li> <li>• fibrillazione atriale</li> <li>• classe NYHA <math>\geq</math>II,</li> <li>• età <math>\geq</math>70 anni</li> <li>• BUN <math>\geq</math>26 mg/dl (creatinina <math>\geq</math>1.3)</li> </ul>	FE 30% - 35% e: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nessuno di questi</li> <li>• <math>\geq</math>3 di questi e/o creatinina <math>&gt;2.5</math> mg/dl</li> </ul>
FE 30% - 35% e: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TV spontanee o indotte nei pazienti dopo IMA</li> <li>• deterioramento di FE nel tempo</li> </ul>	Bypass aorto-coronarico, entro 40 giorni da un infarto del miocardio, o entro 6 mesi da un intervento di rivascolarizzazione  Stratificazione di rischio non invasiva negativa (assenza di aritmie complesse all'Holter, di micro alternanza della T, di potenziali tardivi, di bassa variabilità della frequenza cardiaca, o di turbolenza della frequenza cardiaca).



valori di FE intorno a 35%. Fattori aggiuntivi utili sono lo scompenso cardiaco sintomatico o la storia di scompenso cardiaco, la documentazione di tachicardia ventricolare non-sostenuta spontanea oppure l'induzione di tachicardia ventricolare allo studio elettrofisiologico, la storia di fibrillazione atriale e la durata del QRS >120 msec. Per i pazienti che non presentano nessuno di questi fattori aggiuntivi di rischio, l'impianto di ICD può essere procrastinato, specialmente se la FE è fra 30% e 35%. La decisione dovrebbe essere presa dopo una discussione con il paziente e con il suo medico/cardiologo di fiducia. Infine, i pazienti con FE <25% dovrebbero essere candidati all'impianto di ICD anche in assenza di tali fattori; tuttavia, in tale caso l'utilità dell'ICD è dubbia se sono presenti 3 o più di tali fattori o gravi comorbilità (insufficienza renale o scompenso terminale) <sup>18</sup>.

Ci sono anche dati in favore al concetto che tecniche non invasive di stratificazione di rischio possano essere utili per identificare i pazienti che, pur non avendo una bassa FE, sono tuttavia ad alto rischio di morte improvvisa. Tra queste tecniche: l'extrasistolia ventricolare complessa all'Holter, la micro alternanza dell'onda T, il signal-averaged ECG (SAECG), la heart rate varia-

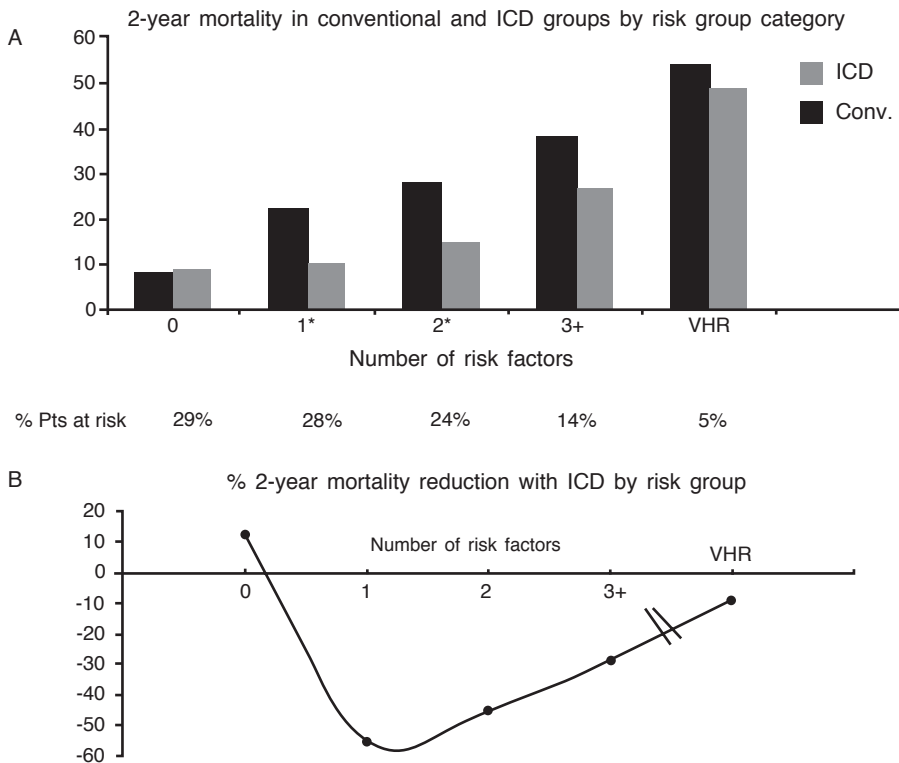


Fig. 4. (A) Stima attuariale di mortalità a 2 anni (Kaplan-Meier) nei pazienti con ICD ed in quelli di controllo; e (B) la corrispondente riduzione di mortalità a 2 anni con ICD, in base al punteggio di rischio e nei pazienti a rischio molto elevato (VHR) \*p = 0.05 per il confronto fra terapia convenzionale e quella con ICD.



bility di breve durata, la turbolenza della frequenza cardiaca. Viceversa, la negatività di tali indici di rischio renderebbe l'utilità dell'ICD improbabile. Comunque l'utilità clinica di tali tecniche per guidare la scelta della terapia con ICD è stata testata, ma la loro efficacia non ancora dimostrata <sup>19</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, McAlister FA. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Intern Med* 2007; 21:147:251-62
- 2) Sanders G, Hlatky M, Owens D. Cost-effectiveness of implantable defibrillators. *N Engl J Med* 2005; 353:1471-1480
- 3) Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, Brown PP, Becker ER, Culler SD, Simon AW. The frequency and incremental cost of major complications among Medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2493-7
- 4) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R. *et al.* 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
- 5) Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, Schuger C, Steinberg JS, Higgins SL, Wilber DJ, Klein H, Andrews ML, Hall WJ, Moss AJ. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1357-65
- 6) 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
- 7) Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, Saggau W, Weisse U, Seidl K. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation* 2007; 115:2474-80
- 8) Maisel WH, Sweeney MO, Stevenson WG, Ellison KE, Epstein LM. Recalls and safety alerts involving pacemakers and implantable cardioverter-defibrillator generators. *JAMA* 2001; 286:793-9
- 9) Hauser RG, Kallinen L. Deaths associated with implantable cardioverter defibrillator failure and deactivation reported in the United States Food and Drug Administration Manufacturer and User Facility Device Experience Database. *Heart Rhythm* 2004; 1:399-405
- 10) Epstein A, DiMarco J, Ellenbogen K, Estes III Mark, Freedman R, Gettes L, Gillinov M, Gregoratos G, Hammill S, Hayes D, Hlatky M, Newby K, Page R, Schoenfeld M, Silka M, Warner Stevenson L, Sweeney M. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:e1-e62
- 11) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-50
- 12) Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, *et al.* Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:2481-8
- 13) 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

- 14) *Stevenson LW*. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden death in heart failure: are there enough bangs for the bucks? [Editorial] *Circulation* 2006; 114:101-3
- 15) *Poole J, Johnson G, Hellkamp A, Anderson J, Callans D, Raitt M, Reddy R, Marchlinski F, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber D, Fishbein D, Packer D, Mark D, Lee K, Bardy G*. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1009-17
- 16) *Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al*. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation* 2004; 110:3760-5
- 17) *Goldenberg I, Vyas A, Hall J, Moss A, Wang H, He H, Zareba W, McNitt S, Andrews M*. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:288-96
- 18) *Myerburg R*. Implantable Cardioverter-Defibrillators after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008; 359:2245-53
- 19) *Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP*. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1179-99