

# IN QUALI PAZIENTI L'ICD NON FUNZIONA?

*M. Brambatti, M. V. Matassini, S. Molini, A. Capucci*

**Clinica di Cardiologia,  
Università Politecnica delle Marche di Ancona.**

La Morte Cardiaca Improvvisa (MCI) rappresenta un'inattesa morte naturale ad eziologia cardiaca che si verifica in modo istantaneo in apparente assenza di sintomi o comunque entro 1 ora dalla comparsa di una sintomatologia acuta o di un rapido peggioramento delle condizioni cliniche basali. Nonostante il significativo declino della mortalità per cardiopatia ischemica nel corso della seconda metà del 20° secolo<sup>1</sup>, la morte cardiaca improvvisa continua a causare oltre 300.000 morti annualmente<sup>2</sup>. La maggior parte delle morti improvvisi sono causate da aritmie ventricolari maligne che risultano fatali, quali la tachicardia ventricolare (TV) e la fibrillazione ventricolare (FV). È ormai noto da tempo come il ricorso ad interventi antiaritmici specifici quali i defibrillatori impiantabili (Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD) abbia permesso di ridurre significativamente la mortalità improvvisa, sia in prevenzione primaria che secondaria, con conseguente indiscusso riconoscimento del ruolo terapeutico dell'ICD da parte delle società scientifiche. Le attuali indicazioni all'impianto dell'ICD si basano sui risultati di ampi studi clinici randomizzati e controllati e sono riassunte nelle Linee Guida europee e americane<sup>3</sup>. Nonostante queste ultime siano uno strumento indispensabile e riassuntivo delle conoscenze per il cardiologo di oggi, le Linee Guida restano pur sempre un documento generico; la scelta della terapia migliore, elettrica e non, deve sempre essere fatta considerando le caratteristiche di ciascun paziente, che non sempre rispecchiano i profili delineati dalle Linee Guida. Risulta, quindi, necessario cercare di capire quali pazienti possano effettivamente giovare dell'impianto del defibrillatore e, al contrario, delineare la tipologia di pazienti che non ne traggono beneficio.

## **Aspettativa di vita**

Il beneficio derivato dall'impianto dell'ICD in termini di impatto sulla mortalità per morte improvvisa, rispetto alla terapia convenzionale, cresce in modo

non lineare col passare del tempo, con effetto quasi nullo nel primo anno dall'impianto. Il beneficio aumenta quindi esponenzialmente nel corso degli anni, come dimostrato in diversi studi quali lo SCD-HeFT<sup>4</sup> condotto in pazienti con scompenso cardiaco, Classe NYHA II o III e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FE)  $\leq 35\%$  dove le curve di mortalità iniziavano a divergere a circa 18 mesi dalla randomizzazione. Tale messaggio è stato infatti recepito dalla comunità internazionale e dalle Linee Guida<sup>3</sup>, in cui si ribadisce la non indicazione all'impianto di ICD nei pazienti con un'aspettativa di vita minore a 12 mesi.

### **Insufficienza renale cronica**

La prevalenza di insufficienza renale cronica (IRC) (valutata stimando il tasso di filtrazione glomerulare) nei portatori di ICD è attestata intorno al 31.5%<sup>5</sup> mentre sembra essere più elevata se i soggetti con ICD presentano scompenso cardiaco, raggiungendo un valore di 50-60%<sup>6</sup>. Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei soggetti con insufficienza renale terminale (end-stage renal disease, ERSD) in trattamento dialitico e, in particolare, la morte cardiaca improvvisa per aritmie fatali sembra coprire il 60% dei casi<sup>7</sup>. Dato l'alto rischio di morte aritmica, tale popolazione dovrebbe, quindi, giovare dell'impianto dell'ICD; tuttavia, la sopravvivenza globale dei pazienti con ERSD è ridotta, limitando potenzialmente i duraturi benefici derivabili dalla terapia antiaritmica con defibrillatore intracardiaco. A fronte di tali dati mancano, tuttavia, studi randomizzati finalizzati a valutare l'efficacia degli ICD nei pazienti con IRC in quanto la maggior parte dei trial eseguiti da una parte esclude i soggetti con IRC in fase avanzata, dall'altra non fornisce adeguate informazioni sulla funzione renale o sugli effetti esplicati su quest'ultima da parte degli interventi condotti in tali pazienti.

Una metanalisi pubblicata nel 2009 su Europace<sup>8</sup> ha incluso studi prospettici e retrospettivi aventi come obiettivo primario di valutare l'associazione tra IRC e mortalità nei portatori di ICD; di 90 studi inizialmente identificati, sono stati analizzati 11 studi osservazionali (tab. I) per un totale di 3.010 pazienti, dimostrando come la presenza di IRC nei pazienti portatori di ICD sia associata con un rischio di mortalità triplicato ( $p < 0.001$ ).

L'analisi retrospettiva del trial MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II)<sup>9</sup> finalizzata a valutare l'outcome dei pazienti arruolati in relazione alla funzione renale, ha dimostrato come il rischio di morte improvvisa aumenti progressivamente con il peggiorare della funzione renale e che l'impianto dell'ICD porti significativi benefici in termini di sopravvivenza nei pazienti con IRC di grado lieve e moderato ma non nei soggetti con IRC di grado severo ( $< 35$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Un recente studio di Cheema<sup>10</sup> ha valutato l'impatto dell'IRC su tutte le cause di mortalità e sulla morte improvvisa in 441 pazienti sottoposti ad impianto di defibrillatore. Dal lavoro emergeva come il tasso di mortalità fosse maggiore nei soggetti con eGFR  $< 60$  ml/min e nei soggetti con IRC terminale in emodialisi rispetto a coloro che presentavano un filtrato superiore ai 60 ml/min ( $p < .0005$ ). La morte improvvisa, inoltre, colpiva in misura significativamente maggiore i soggetti in trattamento dialitico (50%) rispetto ai pazienti non in dialisi (10.2%) come riportato nel grafico sottostante ( $p < .005$ ) (fig. 1).

Diversi studi sottolineano quindi un outcome non favorevole nei pazienti portatori di defibrillatore con IRC e come i benefici dell'ICD siano attenuati in que-

Tabella 1 - Studi osservazionali valutati nella metanalisi di Korantzopoulos <sup>8</sup>.

Author (Ref. no.)	Year	Cohort study design	Total no. of patients	Patients with CKD (%)	Men (%) (years)	Mean age	EF (%)	Indication for ICD	Definition of CKD	Follow-up period	Risk estimate	Study quality
Wase	2004	Retrospective	93	60	71	67	29	Primary and secondary	eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	42 months	aOR	Good
Parkash	2006	Retrospective	228	42	79	65	35±16	Primary and secondary	Cr >1.8 mg/dL	1 year	aHR	Good
Robin	2006	Retrospective	585	19	79	63	33±15	Primary and secondary	Dialysis dependent	2.2 years	aHR	Good
Koplan[1]	2006	Retrospective	107	50	78	82	31±10	Primary and secondary	eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	3.3 years	aHR	Fair
Koplan[2]	2006	Retrospective	241	95	84	65	30±12	Primary and secondary	eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	3.3 years	aHR	Fair
Cuculich	2007	Retrospective	229	35	84	67	25	Primary	Cr ≥2 mg/dL or dialysis	18 months	aHR	Good
Chen-												
Scarabelli	2007	Retrospective	336	111	100	67	27±13	Primary and secondary	Cr ≥1.5 mg/dL	2.5 years	aOR	Good
Turakhia	2007	Retrospective	477	160	74	61	31	Primary and secondary	Cr ≥2 mg/dL	4 years	aHR	Good
Bruch	2007	Prospective	146	75	79	61	29±9	Primary and secondary	eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	663 days	aHR	Good
Hreybe	2007	Retrospective	46	16	74	65	30±14	Primary and secondary	Dialysis dependent	30 months	aHR	Good
Levy	2008	Retrospective	346	72	80	65	30	Primary and secondary	eGFR <45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	3.5 years	aHR	Good
Schefer	2008	Prospective	176	NA	78	53	40±18	Primary and secondary	eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	51 months	aHR	Good

CKD, chronic kidney disease; EF, ejection fraction; ICD, implantable cardioverter defibrillator; NA, non-available; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Cr, creatinine; ESRD, end-stage renal disease; aHR, adjusted Hazard ratio; aOR, adjusted odds risk.

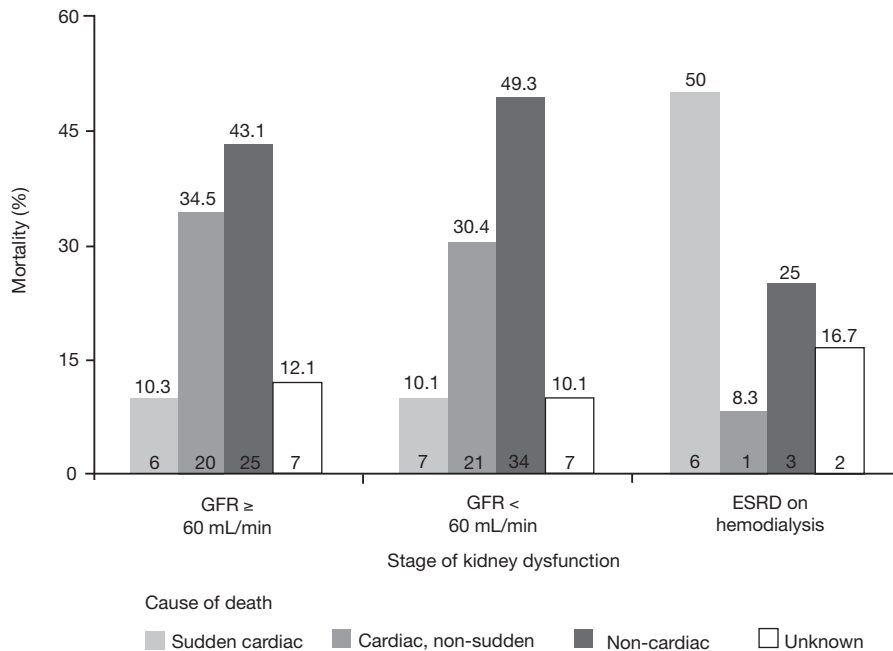


Fig. 1. Cause di mortalità in relazione al grado di insufficienza renale <sup>10</sup>.

sta particolare popolazione ad alto rischio aritmico, soprattutto se all'insufficienza renale si associa l'età avanzata. I motivi di questa aumentata mortalità nei pazienti con IRC e ICD possono essere spiegati considerando come, seppur la genesi aritmica ricopra un ruolo preponderante, i pazienti con IRC hanno un aumentato rischio di morte per scompenso cardiaco, infezioni, sepsi e complicanze vascolari. È stato, inoltre, dimostrato come i pazienti con IRC abbiano un'aumentata soglia di defibrillazione, che può rendere il miocardio refrattario all'intervento del device in caso di aritmie maligne. Si aggiunge un aumentato rischio di infezioni di tasca e di complicanze procedurali. L'aumentata mortalità in tale gruppo di pazienti è in parte potenzialmente legata anche alla possibilità di interventi inappropriati dell'ICD in caso di fibrillazione atriale triggerata da alterazioni elettrolitiche, che rappresentano una comune condizione nei pazienti con ESRD <sup>8</sup>.

### Età avanzata

L'età avanzata identifica un'area grigia in quanto, per il limite anagrafico dei trial randomizzati, mancano dati univoci in merito ai benefici derivabili dall'impianto dell'ICD nella popolazione anziana; al contrario, i dati della letteratura sono spesso discordanti. Un sottostudio del MADIT II <sup>11</sup> ha riscontrato come l'impianto di ICD porti un'uguale riduzione della mortalità nei pazienti di età superiore ai 75 anni rispetto alla popolazione di età inferiore ai 75 anni, in assenza di un impatto negativo di tale scelta terapeutica sulla qualità della vita dei pazienti di età più avanzata. Al contrario, dallo SCD-HeFT non è emerso un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza nei soggetti di età superiore ai 65 anni <sup>4</sup>.

Meno del 25% dei soggetti reclutati nei principali trial sull'uso dell'ICD hanno un'età superiore ai 75 anni: l'età media all'arruolamento è compresa tra i 58 e i 65 anni nei trial in prevenzione primaria e tra i 58 e 66 anni in quelli condotti in prevenzione secondaria. Inoltre i pochi soggetti di età avanzata in tali studi possono non essere effettivamente rappresentativi della popolazione anziana nella sua interezza. Uno studio retrospettivo di Pellegrini<sup>12</sup>, condotto su 502 pazienti sottoposti tra il 1993 e il 2003 ad impianto di ICD, ha evidenziato come la sopravvivenza media si riduca in funzione dell'età al momento dell'impianto del defibrillatore: i pazienti con età superiore ai 75 anni avevano, infatti, una sopravvivenza media di 5-3 anni, meno della metà di quella dei soggetti con età inferiore ai 65 anni. Le curve di sopravvivenza tendevano a separarsi precocemente e in modo persistente per tutto il follow-up ( $p < 0.001$ ). L'età avanzata risultava fortemente associata ad un aumentato rischio di mortalità per cause cardiache e non, indipendentemente dalle comorbidità associate a causa dell'intrinseco effetto dell'età su aspetti quali le complicanze procedurali o la probabilità di sviluppare futuri eventi.

In tale direzione vanno anche i risultati di Healey<sup>13</sup> su 1.866 pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione secondaria, di cui 252 di età superiore a 75 anni. I pazienti più anziani mostravano una maggiore mortalità per cause non aritmiche e aritmiche, ma l'impianto di ICD non riduceva significativamente la mortalità per tutte le cause e per aritmie rispetto ai pazienti con età inferiore ai 75 anni, sottolineando come l'età non possa essere ritenuta l'unico elemento su cui basare le scelte terapeutiche, ma debba essere comunque considerata in quanto associata ad un'aumentata mortalità per cause non aritmiche.

### Frazione d'eiezione

È noto che la FE del ventricolo sinistro sia il più potente indicatore di sopravvivenza: in particolare, la mortalità aumenta esponenzialmente per riduzione della FE al di sotto del 40% e soprattutto al di sotto del 30%<sup>14</sup>. I trial randomizzati sull'impianto dell'ICD condotti sino ad oggi hanno utilizzato come valore limite per l'arruolamento una FE variabile tra meno del 30% o 40%<sup>4,15,16,17,18</sup>. Tuttavia, la FE mediana in tali studi è risultata sostanzialmente inferiore, al punto da mettere in discussione il beneficio dell'ICD nei soggetti con FE moderatamente depressa. Una sottoanalisi del MADIT ha dimostrato che l'ICD nei pazienti con FE compresa tra 26-35% non determinava un miglioramento della sopravvivenza, al contrario del sottogruppo di pazienti con FE <26%<sup>19</sup>. Myerburg e coll. hanno osservato nella popolazione dello SCD-HeFT un mancato beneficio dall'ICD nei sottogruppi di pazienti con FE >30%<sup>20</sup>.

### Severità scompenso cardiaco

L'unico elemento clinico considerato dalle attuali Linee Guida quale fattore di stratificazione prognostica è la Classe funzionale. Lo studio MERIT-HF<sup>21</sup> ha mostrato la relazione tra incidenza di MCI e compromissione funzionale: nei pazienti con compromissione lieve-moderata (Classe NYHA II-III) la MCI 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<sup>15,16</sup> e nel MUSTT<sup>18</sup> (circa il 36% in tutti e 3 gli studi) ed i risultati mostrano un significativo miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con ICD. 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. Chiari risultati emergono dagli studi per i pazienti in Classe NYHA II e III, che raccomandano l'impianto di ICD in Classe I. Difatti, anche l'analisi dei dati dello SCD-HeFT<sup>4</sup> conferma che i benefici dell'ICD sono maggiori nella Classe NYHA II rispetto alla Classe III ed in generale nei pazienti con minor compromissione clinico-strumentale. Inoltre, i dati riportati mostrano che l'evento aritmico è un indicatore di un aggravarsi della severità dello scompenso cardiaco e di un aumentato rischio di mortalità. Nello SCD-HeFT, il verificarsi di uno shock appropriato è risultato associato ad un aumento del rischio di mortalità totale di 6 volte ( $p < 0.001$ )<sup>22</sup>. Per questi motivi, l'ICD è veramente un salvavita quanto più il paziente si trova nella fasi iniziali dello scompenso cardiaco mentre, quando questo è in fase avanzata, se non terminale, viene solo postposto l'evento finale e, nei casi più gravi, solo influenzata la modalità di morte.

### Impianto precoce di ICD

Il limite temporale in cui andrebbe impiantato un ICD profilattico nei pazienti post-infarto miocardico acuto (IMA) è stato esaminato in una sottoanalisi del MADIT II. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, quelli arruolati con IMA da meno di 18 mesi e quelli con IMA da più di 18 mesi. I pazienti impiantati più tardivamente dopo l'IMA avevano una prognosi migliore rispetto ai pazienti con IMA più recente, anche se la differenza non raggiungeva la significatività statistica<sup>23</sup>. Nel 2004 è stato pubblicato lo studio DINAMIT<sup>24,25</sup>, che ha arruolato pazienti con recente infarto miocardico (tra 6 e 40 giorni dall'infarto) e riduzione della funzione ventricolare sinistra ( $FE \leq 35\%$ ), randomizzandoli all'impianto di ICD od alla terapia medica. Al termine di un follow-up medio di 30 mesi, il gruppo di pazienti portatori di ICD non dimostrava alcun beneficio in termini di mortalità totale rispetto al gruppo di controllo ( $p=0.66$ ); infatti, a fronte di una riduzione della mortalità aritmica nel gruppo portatore di ICD si assisteva ad un aumento della mortalità per cause non aritmiche nel gruppo ICD. Il trial IRIS<sup>26</sup> ha messo a confronto sicurezza ed efficacia di un impianto precoce del defibrillatore con la sola terapia medica in 898 pazienti ad alto rischio di MCI post IMA. L'analisi primaria dello studio IRIS ha documentato un tasso significativamente inferiore di decessi da MCI nel gruppo assegnato all'ICD rispetto alla sola terapia medica (27 vs 60 morti;  $p = 0.049$ ). Tuttavia, tale dato è risultato controbilanciato da un incremento delle morti non improvvise (68 vs 39 morti;  $p = 0.001$ ), con un effetto globale neutro sulla mortalità totale a 72 mesi (HR, 1.04;  $p = 0.78$ ). I risultati del DINAMIT e dell'IRIS controindicano, quindi, l'impianto dell'ICD a meno di 40 giorni dall'IMA, anche in pazienti ad alto rischio. L'interruzione efficace di una tachiaritmia ventricolare nei primi giorni e nelle prime settimane da un infarto acuto, in un contesto altamente instabile e prima della comparsa di un substrato elettro-

fisiologico ben definito, può semplicemente consentire che, quella che sarebbe stata una morte improvvisa, divenga una morte per insufficienza di pompa, senza prolungare la sopravvivenza.

### Stratificazione del rischio

A fronte della difficoltà nella selezione dei candidati ideali all'impianto di ICD, una possibile soluzione potrebbe consistere nell'impiegare non solo la FE ma anche ulteriori indicatori di prognosi addizionali e sinergici. È importante sottolineare che non solo test diagnostici ma anche semplici variabili cliniche possono essere impiegate a tale scopo. Goldenberg et al., rianalizzando i dati del MADIT II<sup>27</sup>, hanno identificato uno score di rischio di morte costituito da 5 fattori clinici: Classe NYHA >II, presenza di fibrillazione atriale, durata del QRS >120 ms, età >70 anni, BUN >26 mg/dl. In base a questo score, gli Autori hanno dimostrato che l'assenza dei fattori di rischio (score = 0) in circa un terzo dei pazienti, identifica una popolazione a basso rischio nella quale il defibrillatore non è in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza rispetto al trattamento medico. Anche nel gruppo, meno numeroso, ad alto rischio (score  $\geq 3$ ), con importanti comorbidità, non si osserva alcun beneficio. Un gruppo a rischio molto elevato con grave disfunzione renale (BUN  $\geq 50$  mg/dl e/o creatinemia  $\geq 2.5$  mg/dl) è stato analizzato separatamente. In questo sottogruppo di pazienti la mortalità per ogni causa appariva assai elevata (a 3 anni pari a circa il 60-70%) ma simile nei gruppi defibrillatore e controllo. In base a tali risultati, l'efficacia dell'ICD sarebbe definita da una curva ad "U" ove il beneficio è più evidente nei pazienti a rischio intermedio e meno evidente nei pazienti a rischio basso o alto<sup>27</sup> (fig. 2).

Levy et al. hanno dimostrato nella popolazione dello studio SCD-HeFT, utilizzando il Seattle Heart Failure Model come modello predittivo di mortalità, l'inefficacia dell'ICD nei pazienti ad alto rischio. Le variabili considerate nello score prognostico erano: età, sesso, pressione arteriosa sistemica, eziologia ischemica, Classe NYHA, sodiemia, creatinemia, dosi dei farmaci per lo scompenso cardiaco. I pazienti della categoria a maggior rischio avevano età avanzata, elevata creatinemia, classe funzionale più severa, FE e pressione arteriosa sistolica più basse, minori probabilità di assumere terapia per lo scompenso. L'ICD riduceva il rischio relativo di morte improvvisa dell'88% nella categoria a rischio più basso e del 24% nel gruppo a maggior rischio; riduceva inoltre la mortalità totale del 54% nel gruppo a basso rischio senza avere alcun effetto nel gruppo a maggior rischio<sup>28</sup>.

### Conclusioni

Molteplici problemi entrano in gioco ogniqualvolta si debba stabilire la linea terapeutica più idonea per la prevenzione della MCI. Spesso le indicazioni suggerite dalle Linee Guida non sembrano adeguarsi pienamente al caso specifico o fugare i dubbi e le incertezze che accompagnano il medico che deve decidere. Tali decisioni, infatti, devono necessariamente tenere in considerazione esigenze cliniche, etiche ed economico-sociali non di rado contrastanti tra loro. Un approccio multidisciplinare può dunque agevolare la scelta più appropriata. Una migliore selezione dei pazienti è auspicabile, sia da un punto di vista clinico che etico ed economico. Sulla base dei dati epidemiologici e clinici disponibili e delle evidenze

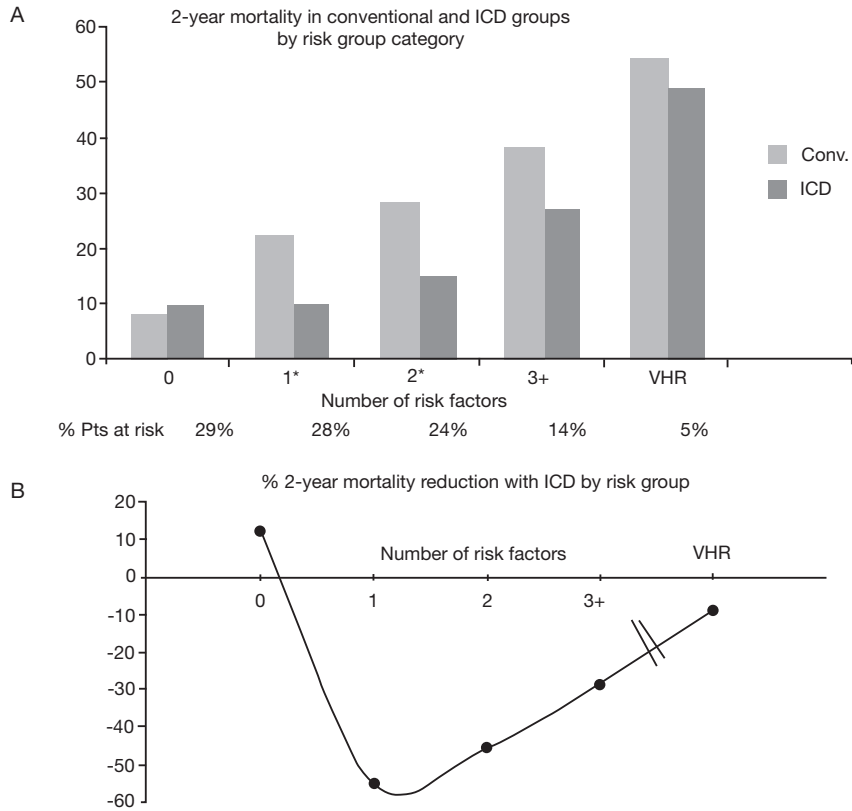


Fig. 2. Curva ad "U" dell'efficacia dell'ICD: (A) Mortalità a 2 anni nei pazienti trattati con ICD o terapia convenzionale in funzione dei fattori di rischio; (B) Andamento della riduzione della mortalità a 2 anni con ICD in funzione dei fattori di rischio <sup>27</sup>.

derivanti da studi di stratificazione prognostica sembra possibile asserire che i pazienti anziani con ridotta aspettativa di vita o con grave comorbilità o quelli identificati a rischio molto basso di MCI potrebbero non giovare dell'impianto di un ICD.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Fox CS, Evans JC, Larson MG et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004 Aug 3; 110(5):522-7
- 2) Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; v121:e46-e215
- 3) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Car-



- diology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines.
- 4) *Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al.* Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37
  - 5) *Cuculich PS, Sanchez JM, Kerzner R et al.* Poor Prognosis for Patients with Chronic Kidney Disease Despite ICD Therapy for the Primary Prevention of Sudden Death. *PACE* 2007, Vol. 30:203-207
  - 6) *Turakhia MP, Varosy PD, Lee K et al.* Impact of renal function on survival in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:377-84
  - 7) *Wase A, Basit A, Nazir R et al.* Impact of chronic kidney disease upon survival among implantable cardioverter-defibrillator recipients. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 11:199-204
  - 8) *Korantzopoulos P, Liu T, Li L et al.* Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a metaanalysis. *Europace* 2009; 11:1469-75
  - 9) *Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S et al.* Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006 Aug 15; 98(4):485-90
  - 10) *Cheema A, Singh T, Kanwar M et al.* Chronic kidney disease and mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Cardiol Res Pract* 2010
  - 11) *Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S et al.* Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18(8):833-8
  - 12) *Pellegrini CN, Lee K, Olgin JE et al.* Impact of advanced age on survival in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2008; 10:1296-1301
  - 13) *Healey JS, Hallstrom AP, Kuck KH et al.* Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 2007; 28:1746-49
  - 14) *Curtis JP, Sokol SI, Wang Y et al.* The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:736-742
  - 15) *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 Eng J Med* 1996; 335:1933-40
  - 16) *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
  - 17) *Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L et al.* Nonsustained ventricular tachycardia in coronary artery disease: relation to inducible sustained ventricular tachycardia. MUSTT Investigators. *Ann Intern Med* 1996, 125:35-9
  - 18) *Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L et al.* Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Eng J Med* 2000; 342:1937-45
  - 19) *Moss AJ, Fadd Y, Zareba W et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Research Group.* Survival benefit with an implanted defibrillator in relation to mortality risk in chronic coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:516-20
  - 20) *Myerburg RJ, Reddy V, Castellanos A.* Indications for implantable cardioverter-defibrillators based on evidence and judgement. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:747-63

- 21) *MERIT-HF Study Group*. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999; 353:2001-7
- 22) *Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS et al*. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1009-17
- 23) *Wilber DJ, Zareba W, Hall J et al*. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:1082-84
- 24) *Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P et al*. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:2481-88
- 25) *Dorian P, Hohnloser SH, Thorpe KE et al*. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patient with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circulation* 2010; 122:2645-52
- 26) *Steinbeck G, Andresen D, Seidl K et al*. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009 Oct 8; 361(15):1427-36
- 27) *Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ et al*. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:288-296
- 28) *Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS et al*. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation* 2009; 120:835-842