

Alma Mater Studiorum – Università' di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA
Fisiopatologia dell'Insufficienza Cardiaca**

Ciclo XX

**Settore scientifico-disciplinare di afferenza: MED/11 – Malattie
dell'Apparato Cardiovascolare**

**TITOLO TESI
Multicenter European Study on the Prognostic Value of
Cardiopulmonary Exercise Test in Adults With Atrial Repair for
Complete Transposition of the Great Arteries**

Presentata da: Dr. Alessandro Giardini

**Coordinatore Dottorato
Ch.mo Prof. Angelo Branzi**

**Relatore
Ch.mo Prof. Fernando Maria Picchio**

Esame finale anno 2008

Indice

Introduzione.....	Pagina 3
Materiali e Metodi.....	Pagina 6
Pazienti.....	Pagina 6
Variabili cliniche e demografiche.....	Pagina 6
Follow-up.....	Pagina 7
Test da sforzo cardiopolmonare.....	Pagina 8
Valutazione della funzione ventricolare destra, insufficienza tricuspidalica e ipertensione polmonare.....	Pagina 9
Analisi statistica.....	Pagina 10
Risultati.....	Pagina 11
Discussione.....	Pagina 14
Conclusioni.....	Pagina 17
Bibliografia.....	Pagina 18
Tabelle.....	Pagina 20
Figure.....	Pagina 23

Introduzione

La trasposizione completa delle grandi arterie (TGA) è una delle cardiopatie congenite cianogene più frequenti alla nascita (1). In tale cardiopatia, per la presenza di una discordanza nelle connessioni ventricolo-arteriose, la circolazione sistemica e la circolazione polmonare sono disposte in parallelo invece che in serie. Di conseguenza, alla nascita la sopravvivenza è legata alla presenza di fonti di commistione tra le due circolazioni, prevalentemente a livello del setto interatriale e del dotto arterioso di Botallo. La sopravvivenza in storia naturale è del 10% ad 1 anno di vita (1).

Gli interventi di Mustard e di Senning hanno rappresentato i primi tentativi chirurgici di correzione fisiologica della cardiopatia. Tali interventi sono basati sul re-indirizzo dei flussi venosi sistemico e polmonare, in modo da ricostruire funzionalmente, ma non anatomicamente, la normale circolazione intracardiaca. Come conseguenza di tali interventi, tuttavia, il ventricolo morfologicamente destro viene lasciato nella sua posizione di ventricolo sistemico. Nel lungo termine, la morfologia destra del ventricolo sistemico e la frequente progressiva insufficienza tricuspidaica portano alla comparsa di disfunzione sistolica.

Nonostante i buoni risultati iniziali in termini di sopravvivenza e capacità funzionale, la prognosi a lungo termine nei soggetti adulti sottoposti ad intervento di switch atriale secondo le

tecniche originariamente descritte da Mustard o Senning rimane povera. Si stima che il 75-90% dei pazienti sottoposti a tali interventi sia viva ad un follow-up di 25 anni dall'intervento (2). Le cause di morte sono prevalentemente legate alla comparsa di disfunzione sistolica del ventricolo destro e alla comparsa di aritmie.

Il test da sforzo cardiopolmonare è stato ampiamente utilizzato per valutare la prognosi nei soggetti adulti affetti da scompenso cardiaco congestizio (SCC) legato a disfunzione ventricolare sinistra secondaria a cardiopatia ischemica, miocardiopatie, o a genesi valvolare (3). In particolare, nei soggetti adulti affetti da SCC, il consumo di ossigeno al picco dell'esercizio (peak VO_2) e l'equivalente ventilatorio per unità di anidride carbonica espirata (VE/VCO_2 slope) sono risultati in grado di predire una prognosi avversa a breve termine (3).

Il test da sforzo cardiopolmonare è stato recentemente utilizzato per valutare la capacità funzionale nei soggetti sottoposti a intervento di Mustard o Senning (4,5). Tali studi hanno dimostrato che i pazienti sottoposti a tali interventi presentano una ridotta capacità funzionale e che la capacità funzionale sembra ridursi velocemente nelle prime 3 decadi di vita.

Visto l'estensivo uso ed i risultati del test da sforzo cardiopolmonare nella valutazione funzionale e prognostica dei soggetti adulti con SCC legato a cardiopatie acquisite, il presente progetto è stato concepito con lo scopo di valutare il

potenziale del test da sforzo cardiopolmonare nel predire la
prognosi nei soggetti adulti sottoposti ad intervento di Mustard o
Senning.

Materiali e Metodi

Pazienti

Il presente studio è stato concepito come uno studio retrospettivo multicentrico. Le 4 istituzioni coinvolte nello studio sono:

- 1) Cardiologia Pediatrica e dell'Eta' Evolutiva, Università di Bologna, Italia.
- 2) GOS hospital e the Heart Hospital, Londra, Gran Bretagna.
- 3) Cardiologia Pediatrica, Deutsches Herzzentrum, Monaco, Germania.
- 4) Royal Brompton Hospital, Londra, Gran Bretagna

Tutti i pazienti sottoposti a test da sforzo cardiopolmonare a partire dal Marzo 1996 fino al Maggio 2007 presso le 4 istituzioni coinvolte sono stati inclusi nello studio. Lo studio ha coinvolto 207 pazienti adulti (età media 25.8 ± 9.6 anni, range 16-46) sottoposti ad intervento chirurgico di Mustard (n=81) o Senning (n=126).

Tutti i pazienti o i rispettivi rappresentanti legali hanno fornito il loro consenso informato all'esecuzione del test da sforzo.

Variabili cliniche e demografiche

Le seguenti variabili cliniche e demografiche sono state raccolte a partire dai databases di ciascuna istituzione: data di nascita, genere, età all'intervento, tipo di intervento, età al momento del

test da sforzo cardiopolmonare, durata del follow-up a partire dall'intervento chirurgico e durata del follow-up a partire dalla data di esecuzione del test da sforzo cardiopolmonare.

Follow-up

L'end-point dello studio e' consistito nella combinazione di mortalita' e ospedalizzazione in emergenza per motivi cardiaci (OE). La mortalita' per tutte le cause e' stata utilizzata come end-point per eliminare ogni possibilita' di bias legato all'incorretta attribuzione della causa di morte. L'OE e' stata definita come ogni ospedalizzazione direttamente causata da disfunzione dell'apparato cardiovascolare tale da rendere necessaria l'ospedalizzazione per essere corretta. Esempi di tali ospedalizzazioni sono quelle legate alla comparsa di aritmie cardiache con ripercussione emodinamica o la presenza di scompenso cardiaco con necessita' di trattamento in regime di ricovero. Il criterio di emergenza e' stato riferito alla necessita' di ospedalizzazione entro 24 ore dalla comparsa dei sintomi o della condizione.

I soggetti in cui l'ospedalizzazione e' risultata essere di origine non-cardiaca o in cui l'ospedalizzazione e' stata ritardata per >24 ore dalla comparsa dei sintomi sono stati trattati come casi censurati ed il follow-up e' stato interrotto al momento dell'ospedalizzazione. I pazienti sottoposti selettivamente a trapianto cardiaco o altro intervento cardiaco sono stati anche

essi trattati come casi censurati ed il follow-up e' stato interrotto al momento dell'operazione.

Dopo il test da sforzo cardiopolmonare tutti i pazienti sono stati regolarmente seguiti presso le rispettive istituzioni, garantendo pertanto la certezza che tutti gli eventi di interesse siano stati catturati.

Le cartelle cliniche dei pazienti sono state inoltre esaminate per ottenere le eventuali date di ospedalizzazione e le rispettive cause e per ottenere le cause di morte.

Test da sforzo cardiopolmonare

I tests da sforzo cardiopolmonare sono stati eseguiti su cicloergometro (Ergoline, Germany). Il consumo di ossigeno (VO_2), l'anidride carbonica espirata (VCO_2), e la ventilazione per minuto (VE) sono state misurate continuamente utilizzando un sistema computerizzato breath-by-breath (V-MAX 29, Sensor-Medics, USA). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un test massimale utilizzando un protocollo a rampa con carico di lavoro variabile, tale da permettere il completamento dell'esercizio in circa 10 minuti. I criteri utilizzati per l'interruzione del test sono stati la presenza di esaurimento muscolare associato al raggiungimento di una soglia anaerobica ≥ 1.09 . Il tracciato ECG a 12 derivazioni e la saturazione di osigeno arteriosa periferica sono state misurate continuamente durante ogni test. La pressione arteriosa e' stata misurata non

invasivamente ogni 2 minuti mediante l'utilizzo di un bracciale di taglia appropriata posizionato a livello del braccio destro. I dettagli tecnici per la misurazione del VO_2 al picco dell'esercizio e della VE/VCO_2 slope sono stati precedentemente pubblicati (6). In particolare, la VE/VCO_2 slope e' stata calcolata utilizzando tutta la durata dell'esercizio visto che tale misurazione ha un maggiore valore prognostico rispetto alla VE/VCO_2 misurata fino al punto di compensazione respiratoria (7). La frequenza cardiaca di base e' stata misurata dopo almeno 2 minuti di riposo nella posizione seduta mentre la frequenza cardiaca massima e' stata definita come il valore di frequenza cardiaca piu' alto raggiunto durante l'esercizio. La frequenza cardiaca massima predetta e' stata calcolata per ogni paziente utilizzando la formula di Astrand ($220-\text{eta}'$). La riserva di frequenza cardiaca (HRR) e' stata calcolata come la differenza tra la frequenza cardiaca massima e quella in condizioni di base. Prima del test cardiopolmonare tutti i pazienti hanno eseguito un test spirometrico per valutare la capacita' vitale (CV) e il volume misurato nel primo secondo di espirazione forzata (FEV1). Le equazioni di Wasserman sono state usate per generare i valori predetti dei parametri respiratori e metabolici analizzati (8).

Valutazione della funzione ventricolare destra, insufficienza tricuspidalica e ipertensione arteriosa polmonare

La funzione ventricolare destra e' stata valutata in modo semi-quantitativo mediante ecocardiogramma a partire dalle proiezioni parasternali asse lungo ed asse corto ed apicale 4 camere. La funzione ventricolare destra e' stata quantificata come normale, lievemente ridotta, moderatamente ridotta o severamente ridotta. L'insufficienza tricuspidalica e' stata quantificata in modo-semi-quantitativo utilizzando le stesse proiezioni ecografiche ed e' stata quantificata come assente, lieve, moderata o severa. La presenza di ipertensione arteriosa polmonare e' stata valutata utilizzando alternativamente il cateterismo cardiaco (pressione arteriosa polmonare media > 25 mmHg) o la velocita' di rigurgito tricuspidalico (pressione sistolica ventricolare destra >50 mmHg).

Analisi statistica

Le variabili sono state espresse come media \pm DS o numero assoluto (%). Il confronto tra i pazienti che hanno raggiunto l'end-point dello studio e i pazienti che non lo hanno raggiunto e' stato eseguito mediante test-t per dati non appaiati, analisi della varianza e test χ^2 . Il valore prognostico delle diverse variabili demografiche e funzionali (eta' all'intervento ed eta' al CPET, tipo di intervento chirurgico, peak VO₂, VE/VCO₂ slope, pressione arteriosa sistolica al picco dell'esercizio e riserva cronotropa e' stato analizzato mediante analisi univariata e multivariata di Cox (metodo backward). In base a tale analisi

sono stati calcolati i valori di hazard ratio ed i limiti di confidenza a due code per il quinto e novantacinquesimo percentile. Le curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier sono state disegnate per valutare la differenza nell'incidenza dell'end-point dello studio in base all'appartenenza al primo, secondo, terzo e quarto percentile di peak VO_2 e VE/VCO_2 slope. Il test log-rank e' stato utilizzato per determinare eventuali differenze nell'incidenza dell'end-point dello studio nei diversi interquartili. L'analisi ROC e' stata utilizzata per identificare il valore cut-off di VE/VCO_2 slope dotato di piu' alta specificita' e sensibilita' nell'individuare i pazienti a rischio di eventi nei 2 anni successivi al test cardiopolmonare. Le curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier sono state quindi costruite per analizzare la distribuzione degli eventi nel corso del follow-up nei pazienti con VE/VCO_2 slope superiore vs. inferiore al valore identificato. Un valore dell'errore $\alpha \leq 0.05$ e' stato stabilito come criterio di significativita' statistica.

Risultati

Le caratteristiche di base dei 207 pazienti inclusi nello studio sono riportate nella tabella 1. 81 pazienti (39%) sono stati sottoposti d intervento di Mustard e 126 pazienti (61%) all'intervento di Senning. Al momento del test cardiopolmonare nessun paziente risultava presentare cianosi ($SaO_2 \leq 94\%$) a

riposo. Nove pazienti hanno presentato cianosi durante o al picco dell'esercizio.

Outcome

Il follow-up e' risultato completo per tutti i pazienti. A distanza di 3.6 ± 2.1 anni (range 0.5 - 10.6 anni), 32 pazienti (15%) hanno raggiunto l'end-point combinato. Il tasso annuale di raggiungimento dell'end-point e' stato del 4.9%.

In dettaglio, 10 pazienti sono deceduti ad un'eta' mediana di 35 anni, mentre 22 pazienti hanno necessitato di una ospedalizzazione in emergenza per motivi cardiaci (aritmie atriali in 7 pazienti, aritmie ventricolari in 6 pazienti e scompenso cardiaco con necessita' di somministrazione endovenosa di inotropi in 9) ad un'eta' mediana di 32 anni. Undici dei 22 pazienti ospedalizzati in urgenza sono stati inseriti in lista per trapianto cardiaco nei 3 mesi successivi.

Predittori dell'end-point combinato

Nell'analisi univariata, il tipo di intervento di switch atriale ($p=0.041$; Figura 1), l'eta' al test cardiopolmonare, la VE/VCO_2 slope, il peak VO_2 , la riserva cronotropa e la pressione arteriosa sistolica al picco dell'esercizio sono risultati associati ad un rischio aumentato di morte o ospedalizzazione in emergenza per motivi cardiaci (Tabella 2). All'analisi multivariata, in cui sono stati inclusi tutti i predittori osservati all'analisi univariata, la

VE/VCO₂ slope e' risultata essere il piu' forte predittore dell'end-point combinato (Tabella 2). Il peak VO₂ e' risultato aggiungere informazioni prognostiche significative ed e' stato trattenuto nel modello di Cox. L'associazione tra l'outcome e i due predittori identificati dall'analisi di Cox e' stata confermata dalla regressione di Poisson.

La mortalita' o la necessita' di ospedalizzazione in emergenza sono risultate essere estremamente diverse dopo che i pazienti sono stati stratificati in base ai quartili di VE/VCO₂ slope e di peak VO₂. In particolare, i pazienti con una VE/VCO₂ slope > 37 (p<0.0001) e quelli con un peak VO₂ < 52% (p<0.0001) sono risultati essere ad alto rischio di morte o necessita' di ospedalizzazione in emergenza (Figure 2 e 3). Dall'analisi delle tavole di sopravvivenza, e' apparso come le informazioni prognostiche fornite dal peak VO₂ non hanno aggiunto valore predittivo al VE/VCO₂ slope quando considerato da solo (p=0.358; Figure 4).

Nonostante il sistema di classificazione prognostica basato sul peak VO₂ sia statisticamente significativo, il sistema basato su VE/VCO₂ slope e' apparso superiore, come indicato dalle differenze nel log-rank score (31.6 vs. 49.9). I pazienti con una VE/VCO₂ slope <29 hanno presentato una prognosi favorevole, indipendentemente dal valore di peak VO₂ (Table 3). Inoltre, il trend nell'aumento dell'incidenza di eventi e' risultato piu' evidente in caso di incremento VE/VCO₂ slope piuttosto che in

caso di riduzione del peak VO_2 . Nonostante il numero relativamente ridotto di pazienti in ogni sottogruppo, la maggior percentuale di eventi e' stata notata nei soggetti con VE/VCO_2 slope >37 e peak $VO_2 \leq 52\%$.

Nel sottogruppo di pazienti con un follow-up di almeno 2 anni (n=168), l'analisi ROC ha dimostrato che una VE/VCO_2 slope >37.8 presenta la piu' alta sensibilita' (84.4%) e specificita' (87.4%) nel predire il raggiungimento dell'end point combinato morte/OE. Dall'analisi di sopravvivenza risulta evidente come i pazienti con VE/VCO_2 slope >37.8 presentano una mortalita' a 2 anni 7.1 volte piu' alta (IC al 95% 3.7-11.3) rispetto ai pazienti con VE/VCO_2 slope ≤ 37.8 (38% vs. 7%, $p < 0.0001$).

Discussione

Nonostante i buoni risultati a breve-medio termine, la prognosi lungo termine nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di switch atriale secondo Mustard o Senning e' avversa (2). Inoltre, i pazienti sottoposti a switch atriale richiedono a partire dalla terza decade di vita frequenti ospedalizzazioni legate alla progressiva comparsa di scompenso cardiaco (9), con sensibile aumento delle risorse utilizzate.

L'identificazione di quei pazienti che sono ad aumentato rischio di morte o di ospedalizzazione potrebbe permettere di indirizzare le risorse disponibili verso i pazienti a rischio piu' elevato. Potrebbe inoltre permettere di razionalizzare il processo

di decision-making riguardo la necessita' di specifici trattamenti, incluso il trapianto cardiaco.

I risultati del presente studio suggeriscono che il test cardiopolmonare e' in grado di fornire importanti informazioni prognostiche nei soggetti adulti sottoposti ad intervento di Mustard o Senning. In particolare, i soggetti che presentano una VE/VCO_2 slope >37.8 sono ad elevato rischio di morte o ospedalizzazione urgente per motivi cardiaci.

Negli ultimi 10 anni, la VE/VCO_2 slope ha guadagnato una considerevole notorieta' nell'ambito dello scompenso cardiaco come un'importante parametro prognostico (3). Tale parametro e' direttamente e facilmente ottenibile dalle recenti apparecchiature per la misurazione dei gas espirati, rendendo tale misurazione tanto semplice quanto quella del peak VO_2 . Il presente studio, condotto su un'ampia coorte di pazienti sottoposti ad intervento di switch atriale, dimostra che esiste una forte associazione tra VE/VCO_2 slope e prognosi attraverso un ampio spettro di severita' di scompenso cardiaco e stabilisce la superiorita' di VE/VCO_2 slope rispetto a peak VO_2 nella valutazione prognostica dei soggetti adulti operati secondo Mustard/Senning.

Inoltre, il valore prognostico di VE/VCO_2 slope sembra essere presente anche quando la complessiva capacita' funzionale non e' severamente compromessa. Una prima ragione per questa discrepanza e' legata alla dipendenza dell'ottimale valore

prognostico di peak VO_2 dal grado di esercizio raggiunto dal soggetto, mentre VE/VCO_2 slope e' indipendente dal grado di esercizio raggiunto. Per esempio un ipotetico soggetto maschile che compia un esercizio sottomassimale con un peak VO_2 pari al 50% del valore predetto potrebbe essere erroneamente classificato come ad alto rischio di eventi avversi. Lo stesso ipotetico soggetto, tuttavia, potrebbe presentare una VE/VCO_2 slope pari a 28.5, valore che lo classifica piu' correttamente come a basso rischio. Inoltre, numerosi studi effettuati in adulti con SCC legato a cardiopatie acquisite hanno dimostrato che VE/VCO_2 slope possiede un forte valore prognostico in un ampio spettro di condizioni cliniche, compresa la presenza di sforzo sotto-masimale, in pazienti con SCC legato a disfunzione diastolica ed in pazienti in trattamento con farmaci beta-bloccanti.

Insights nel valore prognostico di VE/VCO_2 slope

Diversi studi hanno analizzato la relazione tra VE/VCO_2 slope e altri markers fisiopatologici di scompenso cardiaco, inclusa la presenza di un'anormle emodinamica polmonare, sensibilita' ergo- e chemorecettoriale esagerata e ridotta variabilita' della frequenza cardiaca.

In questi studi, VE/VCO_2 slope risultava essere aumentata in proporzione al grado di ipertensione polmonare, al grado di iperstimolazione chemo- ed ergorecettoriale ed al grado di

riduzione della variabilità della frequenza cardiaca. Tutte queste alterazioni fisiopatologiche tipiche dello SCC sono state descritte nei soggetti operati secondo Mustard o Senning (10). Pertanto, la presenza di una prognosi tanto più severa tanto più alta è risultata essere la VE/VCO_2 slope nel presente studio verosimilmente riflette la presenza di una maggiore disfunzione cardiovascolare rispetto ai soggetti con valori inferiori di VE/VCO_2 slope.

Conclusioni

Nei soggetti sottoposti al trattamento chirurgico della trasposizione completa delle grandi arterie secondo Mustard o Senning, il test cardiopolmonare è in grado di fornire importanti informazioni prognostiche. VE/VCO_2 slope è il migliore predittore prognostico in questa popolazione. I soggetti con VE/VCO_2 slope >37.8 sono al alto rischio di mortalità/ospedalizzazione urgente per motivi cardiaci nei 2 anni successivi.

Bibliografia

- 1) Warnes CA. Transposition of the great arteries. *Circulation* 2006;114:2699-2709.
- 2) Lange R, Horer J, Kostolny M, et al. Presence of a Ventricular Septal Defect and the Mustard Operation Are Risk Factors for Late Mortality After the Atrial Switch Operation. *Circulation* 2006;114:1905-1913.
- 3) Arena R, Myers J, Williams M, et al. Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Settings. *Circulation* 2007;116:329-343.
- 4) Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S, et al. Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *Am J Cardiol* 2001;87:310-314.
- 5) Giardini A, Specchia S, Coutsoumbas G, et al. Recovery kinetics of oxygen uptake is abnormally prolonged in patients with Mustard/Senning repair for transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol* 2005;26:821-826.
- 6) Giardini A, Specchia S, Coutsoumbas G, et al. Impact of pulmonary regurgitation and right ventricular dysfunction on oxygen uptake recovery kinetics in repaired tetralogy of Fallot. *Eur J Heart Fail* 2006;8:736-743.
- 7) Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO₂ slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:463-468.

- 8) Wasserman K HJ, Sue DY. Principles of exercise testing and interpretation. 2nd edition ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger 1994.
- 9) Norozi K, Wessel A, Alpers V. Incidence and risk distribution of heart failure in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. Am J Cardiol. 2006 Apr 15;97(8):1238-1243.
- 10) Shaddy RE, Webb G. Applying heart failure guidelines to adult congenital heart disease patients. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6:165-174.

Table 1. Caratteristiche della popolazione studiata. Nella colonna sulla destra sono riportate le caratteristiche principali dei soggetti che sono deceduti o che hanno richiesto un ricovero in urgenza per motivi cardiaci durante il follow-up.

Variable	Overall (n=207)	Dead/ Hospitalized (n=32)
Male gender, n (%)	135 (65)	23 (72)
Type of surgery, n (%)		
Mustard	81 (39)	14 (44)
Senning	126 (61)	18 (56)
VSD closure	31 (15)	11 (34)
Age at repair, months	10.8±8.3	11.3±8.8
Age at test, years	25.8±9.6	27.8±13.8
Cardiac rhythm, n (%)		
Sinus	180 (87)	24 (75)
Atrial fibrillation/flutter	11 (5)	5 (16)
Pace-maker	16 (8)	3 (9)
Pulmonary hypertension, n (%)	15 (7)	12 (37)
Tricuspid regurgitation, n (%)		
No	83 (40)	5 (16)
Mild	91 (44)	11 (34)
Moderate	23 (11)	12 (38)
Severe	10 (5)	4 (12)
Right ventricular function, n (%)		
Normal	84 (41)	3 (9)
Mildly impaired	75 (36)	3 (9)
Moderately impaired	34 (16)	16 (50)
Severely impaired	14 (7)	10 (32)

VSD indica difetto interventricolare.

Table 2. Predittori dell'end-point combinato morte/ospedalizzazione urgente per motivi cardiaci all'analisi univariata e multivariate di Cox.

Variable	Odds ratio	95% CI	p
Univariate predictors			
Age at test, years	1.085	1.020 – 1.155	0.010
VE/VCO ₂ slope	1.223	1.103 – 1.357	<0.001
Peak VO ₂ , %	0.905	0.845 – 0.968	0.004
Peak systolic BP, mmHg	0.944	0.905 – 0.984	0.006
Peak workload, watts	0.986	0.968 – 1.006	0.167
HRR, %	0.412	0.010 – 15.925	0.634
Multivariate predictors			
Peak VO ₂ , %	0.994	0.991 - 0.999	0.0003
VE/VCO ₂ slope	1.156	1.096 – 1.218	<0.0001

BP indicates blood pressure; HRR, heart rate reserve; VCO₂, carbon dioxide output; VE, minute ventilation; VO₂, oxygen output.

Table 3. Percentuale dei soggetti che hanno avuto eventi in base all'appartenenza a diversi quartili di VE/VCO₂ slope e peak VO₂.

VE/VCO₂ slope level	Peak VO₂ level, mlO₂/Kg/min			
	≤ 52%	52 – 66%	66 – 76%	≥76%
≤ 29	0 (0/7)	(0/11)	0 (0/17)	0 (0/24)
29 - 32	0 (0/4)	9.1 (1/11)	6.2 (1/16)	0 (0/13)
32 - 37	17.6 (3/17)	16.7 (2/12)	11.7 (2/17)	0 (0/11)
> 37	66.7 (16/24)	31.2 (5/16)	33.3 (1/3)	25 (1/4)

Figura 1. Curve di Kaplan-Meier in base al tipo di intervento correttivo ricevuto.

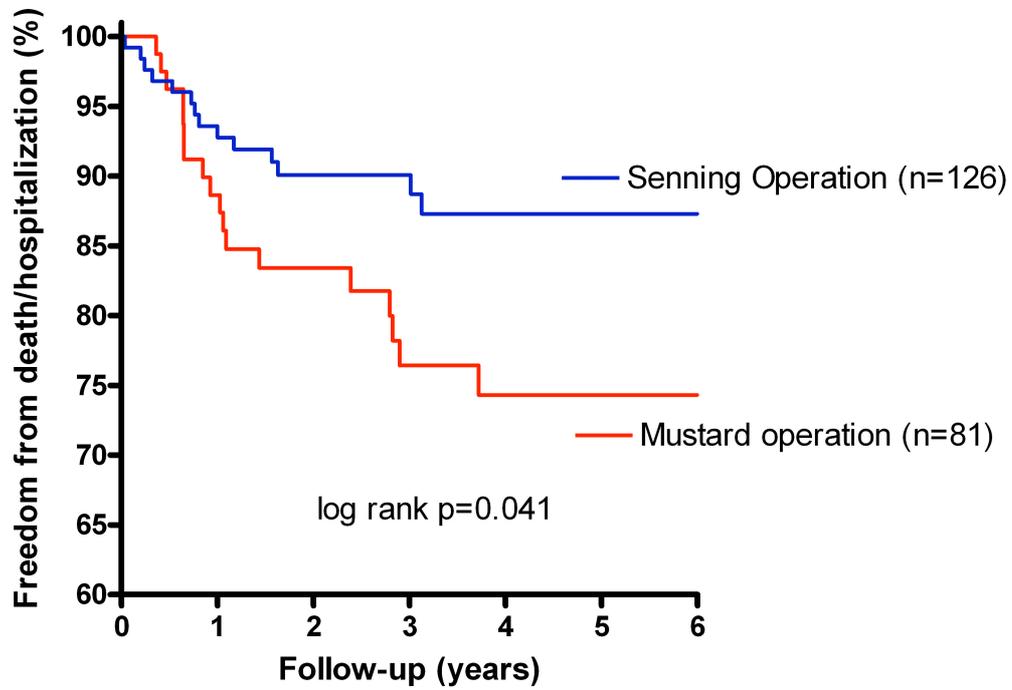
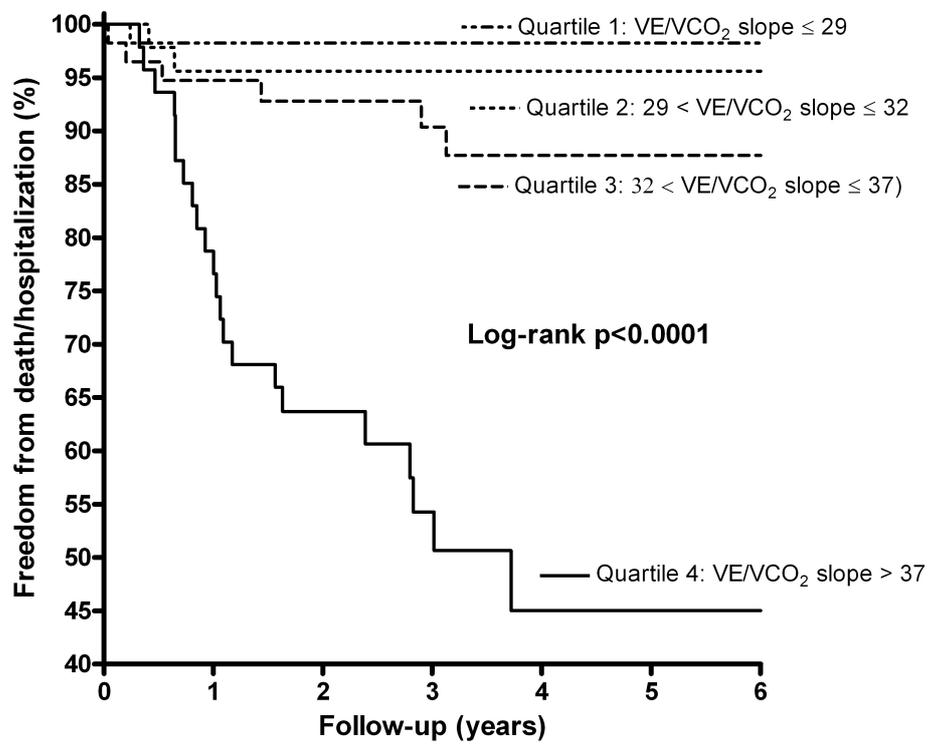
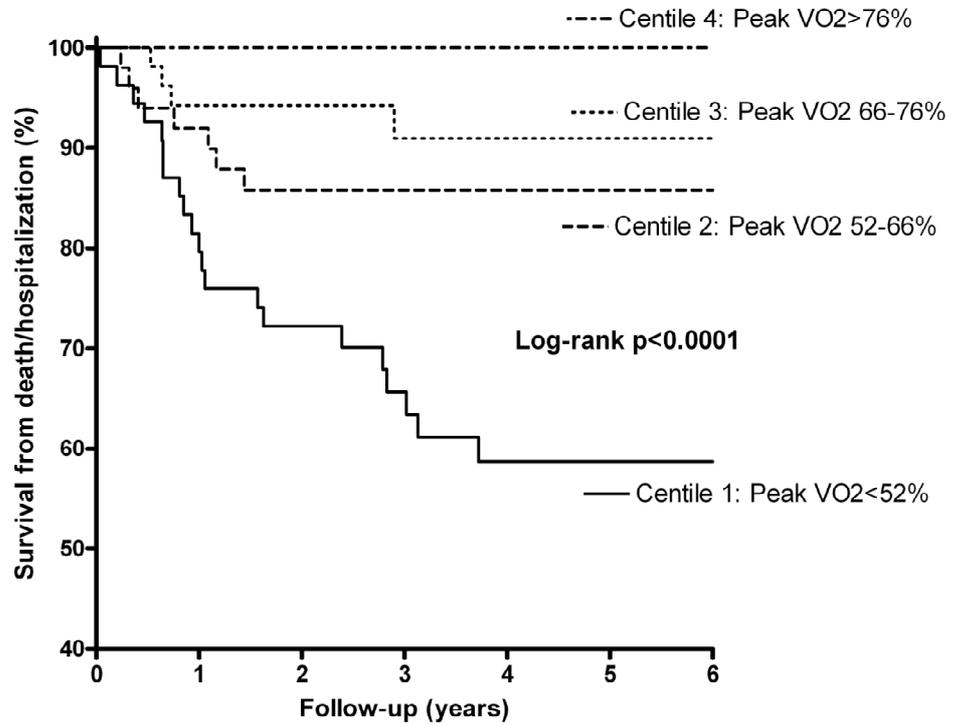


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier in base all'appartenenza a diversi quartili di VE/CO₂ slope.



Quartile 1					
At risk	53	52	34	25	23
Quartile 2					
At risk	52	44	41	34	26
Quartile 3					
At risk	52	50	47	37	27
Quartile 4					
At risk	52	38	26	16	9

Figura 3. Curve di Kaplan-Meier in base all'appartenenza a diversi quartili di peak VO₂.



Quartile 1					
At risk	53	44	39	30	23
Quartile 2					
At risk	52	46	31	23	17
Quartile 3					
At risk	52	47	38	28	20
Quartile 4					
At risk	52	49	42	33	26

Figura 4. Confronto tra le curve di Kaplan-Meier osservate in caso di 1) peak $VO_2 < 52\%$; 2) VE/VCO_2 slope > 37 ; o 3) peak $VO_2 < 52\%$ e VE/VCO_2 slope > 37 .

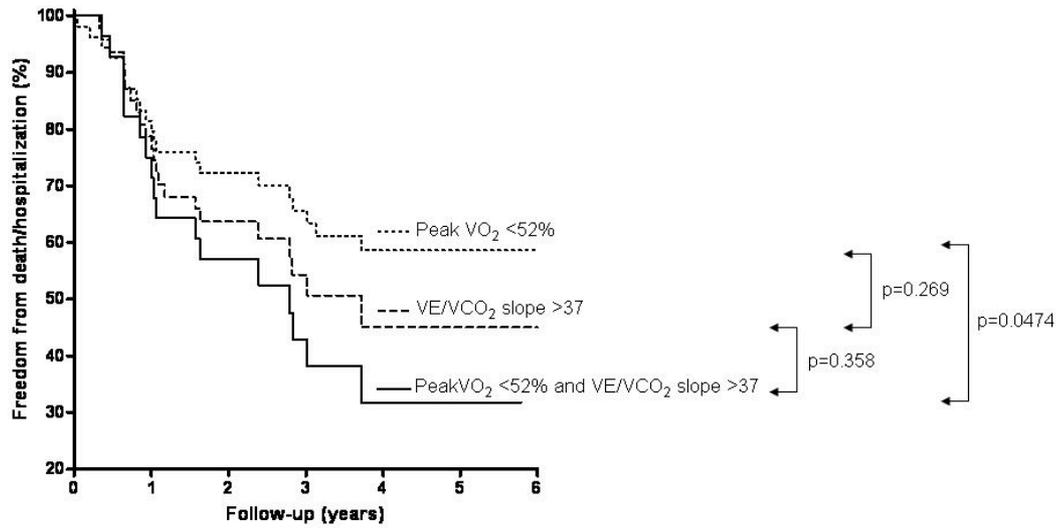


Figura 5. Percentuale di eventi in base all'appartenenza a diversi quartili di peak VO₂ e VE/VCO₂ slope.

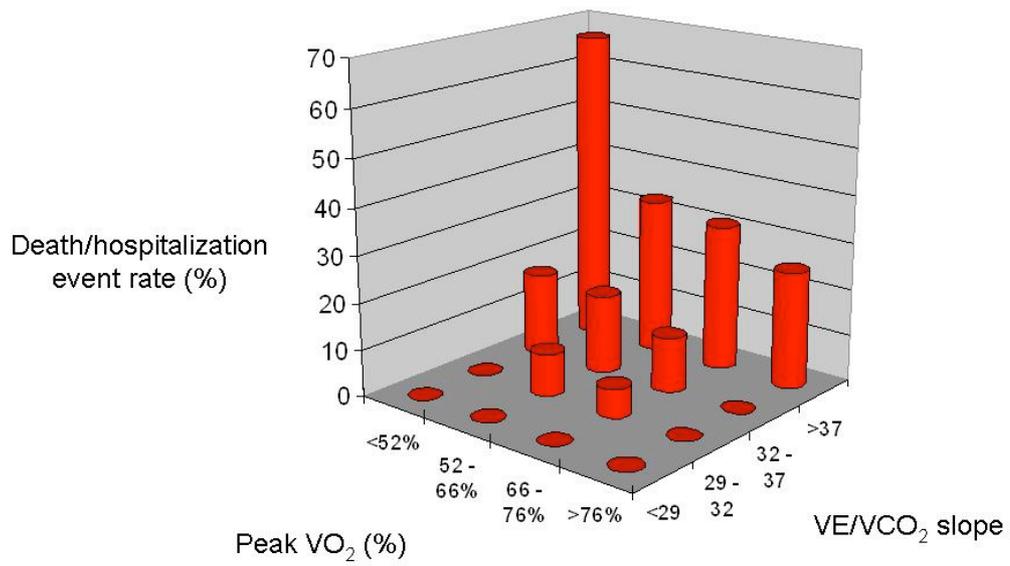


Figura 6. Curve di Kaplan-Meier per l'end-point combinato morte/ospedalizzazione urgente per motivi cardiaci a 2 anni nei soggetti con VE/VCO₂ slope ≤ vs. > al valore identificato all'analisi ROC (37.8).

