

Stratificazione del rischio di morte improvvisa: dallo studio elettrofisiologico all'alternanza dell'onda T

Roberto F.E. Pedretti, Simona Sarzi Braga, Raffaella Vaninetti, Antonio Laporta, Sergio Masnaghetti, Rosa Raimondo, Debora Rubin, Francesco Santoro, Mario Salerno

U.O. di Cardiologia, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto Scientifico di Tradate, Tradate (VA)

Key words:
Cardiac arrest;
Electrocardiogram;
Electrophysiology;
Ventricular arrhythmias.

T-wave alternans is a change, in the microvolt range, of T-wave amplitude on an ABABAB sequence. At present, various groups of patients have been evaluated, including those with myocardial infarction, congestive heart failure, implantable cardioverter-defibrillators and a clinical indication for programmed ventricular stimulation. In all clinical conditions analyzed, T-wave alternans analysis demonstrated a good diagnostic accuracy, suggesting a possible clinical use of the test in these settings.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 33S-39S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Introduzione

Per la corrispondenza:

Dr. Roberto F.E. Pedretti

U.O. di Cardiologia
IRCCS Fondazione
Salvatore Maugeri
Istituto Scientifico
di Tradate
Via Roncaccio, 16
21049 Tradate (VA)
E-mail:
roberto.pedretti@fsm.it

La morte cardiaca improvvisa rappresenta ancora un importante problema di salute pubblica ed è ben noto come la sua più comune causa sia una tachiaritmia ventricolare maligna quale la fibrillazione ventricolare (FV) o la tachicardia ventricolare (TV) sostenuta. Il defibrillatore impiantabile (ICD) rappresenta una terapia realmente efficace per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa secondaria a tachiaritmie ventricolari. Studi clinici randomizzati e controllati hanno infatti ben dimostrato come l'impianto di un ICD sia in grado di incrementare significativamente la sopravvivenza in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o insufficienza cardiaca, sia con cardiopatia ischemica postinfartuale che ad eziologia non ischemica^{1,2}. Sebbene tali studi abbiano selezionato pazienti sulla base della sola frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS), l'applicazione di tale approccio *sic et simpliciter* nella pratica clinica quotidiana presenta ricadute sul piano operativo non ancora del tutto chiarite³ per quanto riguarda le dimensioni dell'intervento, pertanto è ancora oggetto di discussione e controversa⁴.

L'approccio clinico alternativo è basato sul principio di identificare tra i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco quel sottogruppo che, nonostante ridotti valori di FEVS, presenti una prognosi soddisfacente, impiegando in tale per-

corso i test diagnostici non invasivi, sfruttando il loro elevato valore predittivo negativo^{5,6}.

Numerosi sono i test non invasivi utili alla stratificazione del rischio aritmico e menzionati nelle ultime linee guida⁷ pubblicate sull'argomento: la ricerca dei potenziali tardivi ventricolari, espressione di attività elettrica rallentata, disomogenea e frazionata favorente il fenomeno del rientro, l'attività ectopica ventricolare frequente e complessa all'ECG dinamico secondo Holter, la disfunzione dell'equilibrio autonomo cardiaco, studiato con le tecniche della variabilità della frequenza cardiaca, del riflesso barorecettoriale e della turbolenza della frequenza cardiaca⁷.

Storicamente, oltre ai test non invasivi, anche lo studio elettrofisiologico (SEF), mediante la tecnica della stimolazione ventricolare programmata, era stato con speranza considerato tra gli approcci utili nella stratificazione del rischio aritmico⁶. Dapprima accolto dalla comunità scientifica con riluttanza, forse a causa delle sue caratteristiche di invasività e dei deludenti risultati riportati inizialmente⁸, successivamente diversi autori ne hanno rivalutato il ruolo suggerendone il suo impiego in pazienti preselezionati con tecniche non invasive e pertanto a probabilità medio-alta di eventi aritmici spontanei⁹⁻¹³. Applicabile solo nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, stante la sostanziale sua inefficacia nella definizione del rischio dei pazienti affetti da cardiopatia ad eziologia non ischemica, si è osservato un

consistente ridimensionamento della sua rilevanza clinica negli anni successivi soprattutto dopo la pubblicazione di una sottoanalisi dello studio MADIT II¹⁴. In tale sottoanalisi si dimostrava infatti che l'inducibilità alla stimolazione programmata correlava durante il follow-up con l'occorrenza di TV ma non con quella di FV.

Nell'ultimo decennio è stato sviluppato ed applicato in diversi contesti clinici un interessante nuovo approccio non invasivo per l'identificazione dei pazienti ad aumentato rischio di tachiaritmie ventricolari maligne basato sull'analisi di un nuovo indicatore elettrocardiografico, l'alternanza dell'onda T (TWA). Negli ultimi anni, a dimostrazione del crescente interesse che esso ha suscitato, si è resa disponibile in letteratura una quota significativa di contributi scientifici, i più significativi dei quali verranno commentati nel presente testo al fine di sottolinearne le possibili applicazioni cliniche.

L'alternanza dell'onda T come predittore di inducibilità di tachiaritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico

La TWA implica un pattern di alternanza tipo "ABAB-AB" nella morfologia dell'onda T dell'ECG. Da molto tempo si è notato che la TWA o alternanza della ripolarizzazione si associava a condizioni patologiche correlate ad un'alta incidenza di aritmie ventricolari maligne quali l'angina di Prinzmetal, l'ischemia acuta, le anomalie elettrolitiche e la sindrome del QT lungo¹⁵⁻¹⁹, rimanendo in ogni caso un aspetto estremamente raro da considerarsi quindi più una "curiosità elettrocardiografica" che un vero e proprio indicatore di rischio.

A testimonianza che la discussione su tale "curiosità elettrocardiografica" data non alcuni anni bensì alcune decadi, si segnala che già nel 1948 Kalter e Schwartz²⁰ pubblicavano una revisione della letteratura mondiale sull'argomento identificando un totale di 41 casi e di 5 nuovi casi da loro selezionati su 8084 ECG analizzati per una incidenza pari allo 0.0057; essi segnalavano inoltre che la mortalità in questi 46 casi risultava molto alta, pari al 61%²⁰.

In anni più recenti, le prime simulazioni computerizzate che si basavano sulla dispersione spaziale della refrattarietà dimostrarono una possibile forte relazione fra alternanza e suscettibilità ad aritmie da rientro²¹. Su questa base si sviluppò l'ipotesi che la TWA fosse in realtà un fenomeno assai più frequente di quanto si potesse apprezzare ispettivamente all'ECG di superficie e che ciò si sarebbe potuto dimostrare se l'ECG fosse stato valutato con avanzate tecniche di analisi del segnale. La disponibilità di queste ultime rese infatti possibile la misurazione della TWA in un ordine di grandezza di pochi microVolt, confermando che la TWA era in effetti spesso presente anche se non identificabile "macroscopicamente" all'analisi ispettiva.

Studi di mappaggio elettrofisiologico hanno poi dimostrato che la TWA è in realtà causata da una localiz-

zata alternanza nella durata del potenziale d'azione miocardico. Tale alternanza determina come conseguenza una dispersione spaziale della ripolarizzazione ed un frazionamento del fronte d'onda di depolarizzazione, presupposti per la genesi di tachiaritmie da rientro.

Lo studio che ha certamente portato il test di TWA all'attenzione dei clinici è stato pubblicato nel 1994 da Rosenbaum et al.²². Gli autori valutarono la relazione fra TWA e inducibilità di aritmie ventricolari al SEF in 83 pazienti avviati alla procedura per un approfondimento diagnostico per TV sostenuta/arresto cardiaco nel 51% dei casi, sincope nel 22% e altre indicazioni nei rimanenti soggetti. In questo studio l'alternanza elettrica venne misurata con il metodo spettrale durante stimolazione elettro-indotta dell'atrio destro ad una frequenza cardiaca il più possibile prossima a 100 b/min; le registrazioni dell'alternanza elettrica furono immediatamente seguite dall'esecuzione del SEF. In questo studio è stata evidenziata un'alternanza elettrica statisticamente significativa in 36 (43%) degli 83 pazienti, 32 dei quali risultarono poi positivi al SEF. All'analisi statistica la TWA mostrò sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo nei confronti dell'inducibilità pari a, rispettivamente, 81%, 84%, 76% e 88% ($p < 0.001$). A 20 mesi la sopravvivenza libera da aritmia risultò del 19% fra i pazienti con TWA e del 94% nei pazienti senza alternanza ($p < 0.001$). Le principali conclusioni dello studio furono che la TWA poteva essere efficacemente utilizzata come marker non invasivo di vulnerabilità alle aritmie ventricolari.

Il limite principale dello studio di Rosenbaum et al.²² era rappresentato dal fatto che la TWA veniva misurata durante il pacing atriale al fine di incrementare la frequenza cardiaca ed eliminare l'effetto della variabilità RR sulla morfologia dell'onda T. Tuttavia la necessità di ricorrere all'elettrostimolazione temporanea riduceva significativamente la potenziale applicabilità clinica dell'alternanza elettrica come parametro di stratificazione del rischio. Studi successivi dimostrarono che la TWA poteva essere facilmente individuata durante una prova da sforzo grazie all'utilizzo di specifici elettrodi ad alta risoluzione e che la sua presenza durante test ergometrico era un accurato predittore di inducibilità di tachiaritmie ventricolari maligne al SEF²³. È stato inoltre definito come le soglie di frequenza cardiaca di comparsa della TWA fossero sovrapponibili durante pacing atriale e test da sforzo, supportando il fatto che la frequenza cardiaca sembra essere il principale fattore determinante dell'instaurarsi della TWA, indipendentemente dal metodo impiegato per la sua valutazione²⁴.

Significato prognostico dell'alternanza dell'onda T in gruppi specifici di pazienti

Cardiopatía dilatativa

Dopo alcuni studi condotti su casistiche di piccole dimensioni che fornirono risultati promettenti, di partico-

lare rilevanza è lo studio di Hohnloser et al.²⁵ che, in 137 pazienti con cardiopatia dilatativa con età media di 55 anni e FEVS media del 29%, ha confermato il significato prognostico della TWA, analogamente a quanto rilevato in una analisi condotta da Costantini et al.²⁶ su 282 pazienti con FEVS $\leq 40\%$ tutti affetti da cardiopatia dilatativa non ischemica. Quest'ultima analisi ha verificato l'ipotesi che il riscontro di un test di TWA negativo potesse identificare i pazienti con buona prognosi, l'endpoint primario dello studio risultò infatti la mortalità per ogni causa a 2 anni. Il test di TWA risultò normale (negativo) in 95 (34%) e anormale (positivo o indeterminato) nei restanti 187 (66%). Nessuno dei pazienti con un test normale vs 12 (8.6%) di quelli che presentarono anomalie del test morirono, supportando quindi l'elevato valore predittivo negativo di un test normale.

I risultati del Marburg Cardiomyopathy Study²⁷ hanno però contraddetto i dati promettenti sopraindicati. In questo studio la stratificazione del rischio aritmico è stata eseguita prospetticamente in 343 pazienti con cardiopatia dilatativa idiopatica con la raccolta di dati inerenti alla FEVS, presenza di potenziali tardivi ventricolari, aritmie all'ECG dinamico, dispersione dell'intervallo QT, variabilità del ciclo cardiaco, sensibilità barocettiva e TWA. Durante un follow-up medio di 52 mesi, eventi aritmici maggiori si verificarono in 46 (13%) pazienti. All'analisi multivariata, la sola FEVS risultò predittore significativo del rischio aritmico. Pertanto in questo studio la TWA, così come altri indicatori di rischio non invasivi, non risultarono utili nella definizione del rischio aritmico dei pazienti con cardiopatia dilatativa. Tuttavia tale studio presenta diversi limiti, il più importante dei quali concerne l'utilizzo del betabloccanti che non è risultato uniforme. Molti dei pazienti che non avevano tale terapia all'ingresso nello studio, quando è stato raccolto il profilo di rischio non invasivo, ne ricevettero la prescrizione durante il follow-up (52 vs 73%). Inoltre il trattamento betabloccante è stato sospeso 24 h prima l'esecuzione del test di TWA con conseguente possibile incremento della quota di soggetti falsamente positivi. Rilevante è anche il fatto che l'occorrenza di eventi è risultata particolarmente modesta, pari al 3% per anno, con la necessità di protrarre il follow-up nel tempo (4.3 anni). Tale follow-up è quindi risultato significativamente più lungo rispetto a quello disponibile negli altri studi sulla TWA, probabilmente ben oltre le capacità predittive di qualsiasi test nell'ambito di una patologia per definizione evolutiva.

Sulla scorta di questi contrastanti risultati di particolare importanza è la pubblicazione dei risultati di uno studio multicentrico recentemente conclusosi in Italia, lo studio ALPHA²⁸, che ha arruolato un'ampia coorte di pazienti con cardiopatia dilatativa non ischemica in classe NYHA II-III e FEVS $\leq 40\%$, seguiti in follow-up per 18-24 mesi. L'endpoint primario composito (morte cardiaca ed aritmie maligne non fatali) è risultato si-

gnificativamente più frequente nei pazienti con test non negativo. L'hazard ratio (HR), aggiustato per fattori di confondimento quali età, sesso, classe NYHA e FEVS, è risultato pari a 3.2; per gli endpoint secondari, quali la mortalità totale e il composito morte aritmica e aritmie maligne non fatali, è risultato rispettivamente pari a 4.6 e 5.5. Il valore predittivo negativo per i tre endpoint considerati è inoltre risultato del 97.3-98.6%. Tale studio ha pertanto fornito una rilevante informazione circa il ruolo del test di TWA nei pazienti con insufficienza cardiaca ad eziologia non ischemica, mostrando come la TWA sia in grado di individuare efficacemente un ampio sottogruppo di pazienti, pari al 35% della casistica arruolata, che mostra una buona e soddisfacente prognosi nonostante la depressa funzione ventricolare sinistra e lo stato di insufficienza cardiaca.

Insufficienza cardiaca

Klingenheben et al.²⁹ hanno studiato prospetticamente il significato prognostico della TWA rilevata con il metodo spettrale a riposo e durante esercizio in 107 pazienti con scompenso cardiaco congestizio, senza episodi anamnestici di TV o FV, affetti da coronaropatia nel 63%, in classe NYHA II-III, età media 56 ± 10 anni ed una FEVS media del $28 \pm 7\%$. La ricerca di TWA risultò positiva in 52 (49%) pazienti, negativa in 33 (31%) ed indeterminata in 22 (21%). Ad un follow-up medio di 14.6 mesi la sola presenza di TWA si impose come predittore indipendente di eventi aritmici ($p = 0.0036$). Quindi gli autori conclusero che la TWA risultava utile nell'identificazione dei pazienti con scompenso cardiaco a rischio di eventi aritmici e di morte improvvisa.

Risultati analoghi sono stati osservati anche in una nostra esperienza³⁰. In uno studio prospettico osservazionale 46 pazienti, affetti da cardiopatia ischemica nel 67% dei casi, FEVS media del $29 \pm 6\%$, in classe NYHA II-III sono stati sottoposti ad un test di TWA a riposo e durante esercizio al cicloergometro. Il test è risultato positivo in 23 (50%) pazienti, negativo in 13 (28%) e indeterminato in 10 (22%). Ad un follow-up medio di 1.6 anni, sono state osservate 7 morti cardiache nei 23 pazienti con test di TWA positivo. È di particolare interesse sottolineare come nessuno dei 13 pazienti con TWA negativa sia deceduto o abbia presentato tachiaritmie ventricolari maligne. I nostri dati, pertanto, in linea con i risultati dello studio di Klingenheben et al.²⁹, mostrarono come la normalità del test di TWA sia affidabile nell'identificare con un assai elevato valore predittivo negativo quei pazienti che durante il follow-up presenteranno una buona prognosi nonostante la presenza di disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco. Promettenti analoghi risultati sono stati osservati da Baravelli et al.³¹ che, in un gruppo di 73 pazienti affetti da insufficienza cardiaca in classe NYHA II, hanno dimostrato un significato prognostico indipendente della TWA all'analisi multivariata con sensibilità, specificità, valore predittivo negativo e po-

sitivo rispettivamente di 100%, 53%, 100% e 24%. Gli stessi autori³² hanno più recentemente sottolineato il significato prognostico dell'uso combinato del test di TWA e del consumo massimo di ossigeno al test cardiopolmonare in un gruppo di 70 pazienti consecutivi, affetti da cardiopatia dilatativa, confermando il reperto osservato in precedenza da Sarzi Braga et al.³⁰ che mostrava la potenziale rilevanza clinica dell'uso combinato di queste due metodiche nella stratificazione prognostica dei pazienti con insufficienza cardiaca e disfunzione ventricolare sinistra.

Di particolare rilevanza ed interesse anche per le sue dimensioni è lo studio pubblicato da Bloomfield et al.³³. Tale analisi è stata condotta su 549 pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra, ad eziologia ischemica nel 49% dei casi, in classe NYHA I-III, tutti con FEVS $\leq 40\%$ e FEVS media del $25 \pm 6\%$. Ad un follow-up medio di 20 mesi, 51 (9%) hanno sviluppato un evento: 40 sono deceduti e 11 hanno presentato un'aritmia ventricolare sostenuta non fatale. Confrontando i soggetti con test di TWA anormale vs normale, l'HR a 2 anni risultava pari a 6.5 e la sopravvivenza dei pazienti con test di TWA normale risultava del 97.5%. Gli autori concludevano pertanto che tra i pazienti con cardiopatia e disfunzione ventricolare sinistra il test di TWA appariva in grado di identificare non solo un sottogruppo ad alto rischio di eventi ma anche un sottogruppo con buona prognosi, per il quale l'impianto di un ICD non appariva quindi necessario.

In conflitto con i risultati dello studio di Bloomfield et al.³³ si pongono i dati di un sottoprogetto dello studio SCD-HeFT³⁴ nel quale il significato prognostico del test di TWA è stato analizzato in 490 pazienti con FEVS $\leq 35\%$, classe NYHA II-III. I risultati dell'analisi non hanno evidenziato un significato prognostico da parte del test di TWA nel predire l'occorrenza di un endpoint combinato rappresentato dall'associazione di morte cardiaca improvvisa, aritmie ventricolari sostenute non fatali ed intervento appropriato dell'ICD. È tuttavia importante sottolineare alcuni elementi che tendono a differenziare tale ricerca dallo studio su indicato di Bloomfield et al.³³, nonché dallo stesso studio ALPHA²⁸: 1) la percentuale di test di TWA risultati indeterminati, significativamente più elevata nel sottoprogetto SCD-HeFT (41%) in confronto agli altri due studi (rispettivamente, 34.7% e 20.6%); 2) il valore di FEVS scelto come criterio di inclusione nello studio, inferiore nello SCD-HeFT rispetto agli altri due studi (35 vs 40%). Inoltre, l'attuale non disponibilità di una pubblicazione per esteso dei risultati di tale sottoanalisi non rende possibili ulteriori inferenze ed interpretazioni.

Cardiopatia ischemica postinfartuale

Di particolare interesse e rilevanza sono alcuni studi che hanno verificato il ruolo della TWA in pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale e ridotta FEVS, simili a quelli arruolati nello studio MADIT II. Il signifi-

cato prognostico della TWA è stato prospetticamente analizzato in 129 pazienti con storia di pregresso infarto miocardico e FEVS $\leq 30\%$ ³⁵. A 24 mesi di follow-up non venne registrata alcuna morte improvvisa o arresto cardiaco tra i pazienti che risultarono negativi al test di TWA, in confronto ad un'occorrenza di eventi pari al 15.6% tra i pazienti con test anormale. Simili risultati furono successivamente prodotti da Bloomfield et al.³⁶. In tale studio i ricercatori valutarono la capacità della TWA di identificare gruppi ad alto e basso rischio tra soggetti con cardiopatia ischemica postinfartuale potenzialmente candidabili ad un trattamento con ICD sulla scorta dei criteri dello studio MADIT II. L'endpoint primario era la mortalità per ogni causa a 2 anni. Dei 177 pazienti inclusi nella ricerca, 32% presentavano una durata del QRS all'ECG >120 ms e il 68% presentava un test di TWA anormale (positivo o indeterminato). Durante un follow-up medio di 20 mesi, 20 pazienti morirono: l'HR per la mortalità a 2 anni di un test di TWA anormale risultò pari a 4.8 ($p = 0.020$) e la mortalità alle curve attuariali risultò significativamente inferiore nei pazienti con un test normale (3.8%). Di particolare interesse in questo studio era anche il rilievo della miglior accuratezza diagnostica della TWA rispetto alla durata del complesso QRS all'ECG, indice inizialmente proposto negli Stati Uniti per la selezione dei pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale e FEVS $\leq 30\%$ candidabili all'impianto di ICD.

Più recentemente, Chow et al.³⁷ hanno dimostrato in un gruppo di 768 pazienti consecutivi affetti da cardiopatia ischemica con FEVS $\leq 35\%$ ed anamnesi negativa per aritmie ventricolari maggiori che il test di TWA era un predittore indipendente di mortalità per ogni causa e mortalità aritmica, ma non di mortalità non aritmica, ad un follow-up medio di 18 mesi. Di particolare interesse in tale studio il fatto che 376 pazienti fossero stati impiantati con un ICD e 392 avessero ricevuto un trattamento medico convenzionale. La mortalità per ogni causa nei pazienti non impiantati e con test di TWA normale risultò pari all'8.4%, addirittura inferiore a quella osservata nei 376 pazienti trattati con ICD dove essa fu pari all'11%; analogamente la mortalità aritmica risultò pari al 3.4% nei pazienti non trattati con ICD e test di TWA normale vs 3.7% nei 376 pazienti trattati con ICD. Da tali dati deriva una consistente perplessità sul beneficio addizionale indotto da un trattamento con ICD in pazienti con test di TWA normale, là dove la storia naturale della malattia sembra condizionare una sopravvivenza non diversa da quella osservabile nei pazienti impiantati.

Elementi interessanti sono stati inoltre forniti dai risultati degli studi ABCD e MASTER (Costantini O. e Chow T., dati non pubblicati) seppure entrambi ancora non disponibili per esteso. L'ABCD ha incluso 566 pazienti seguiti per 1.9 anni, tutti affetti da cardiopatia ischemica, FEVS $\leq 40\%$, TV non sostenuta, sottoposti sia a SEF endocavitario che a test di TWA, con storia clinica negativa per precedenti eventi aritmici. Lo stu-

dio, per la prima volta, ha descritto un percorso di impianto di un ICD sulla scorta dei risultati del test di TWA: nel caso in cui ≥ 1 test risultasse positivo era previsto l'impianto di un ICD così come nel caso di TWA indeterminata e inducibilità al SEF. Nel caso in cui entrambi i test risultassero negativi l'impianto dell'ICD era suggerito ma la decisione finale comunque lasciata al singolo ricercatore. Le strategie basate sul SEF e sul test di TWA hanno mostrato a 1 anno un valore predittivo positivo (rispettivamente, 11% e 9%) e negativo (96% e 95%) sovrapponibile. Nei soggetti con entrambi i test negativi l'occorrenza di eventi è risultata assai contenuta, pari al 2%. Lo studio ha pertanto dimostrato che una strategia di stratificazione del rischio aritmico comprensiva del test di TWA potrebbe migliorare significativamente la selezione dei pazienti candidati all'impianto di un ICD.

I risultati dello studio MASTER sono relativi ad una casistica di 575 pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale e FEVS $\leq 30\%$. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un test di TWA ed impiantati con un ICD, indipendentemente dai risultati del test. Sebbene l'occorrenza di interventi dell'ICD sia risultata nei pazienti con test negativo inferiore rispetto a quella osservata nei pazienti con test non negativo, tale differenza non ha però raggiunto la significatività statistica. Al contrario, il test di TWA è risultato predittivo della mortalità totale (6% nei soggetti con test negativo vs 13% nei soggetti con test non negativo, HR 2.04, $p = 0.02$). I risultati di questo studio devono tuttavia essere analizzati con attenzione, dal momento che il considerare un intervento appropriato di un ICD un attendibile endpoint surrogato di morte improvvisa è punto controverso³⁸, come infatti ben dimostrato in una sottoanalisi dello studio DEFINITE^{39,40}.

Conclusioni

La TWA si è trasformata da una curiosità elettrocardiografica ad una misura che può essere attualmente determinata accuratamente in modo del tutto non invasivo. L'evidenza di TWA è comune in pazienti considerati ad alto rischio per aritmie ventricolari maggiori e molti articoli in letteratura supportano la capacità della TWA nel predire i risultati dello SEF e la ricorrenza di eventi aritmici in pazienti in cui è stata precedentemente documentata un'aritmia ventricolare maligna o che sono portatori di ICD. Piuttosto ben consolidata è l'evidenza circa la capacità del test di TWA nel discriminare gruppi a differente prognosi tra soggetti cardiopatici, con disfunzione ventricolare sinistra, ancora asintomatici per aritmie ventricolari maligne. In particolare la normalità del test di TWA appare in grado di identificare un sottogruppo mediamente intorno al 30% dei pazienti eleggibili all'impianto di un ICD secondo le indicazioni desumibili dagli studi MADIT II e SCD-HeFT che presentano una prognosi soddisfacente nonostante la pre-

senza di ridotta FEVS ed insufficienza cardiaca. Tale approccio si basa sull'elevato valore predittivo negativo del test, pari al 97.2% come desumibile da una metanalisi condotta su 19 studi includenti 2608 pazienti⁴¹. Da tali evidenze deriva la decisione di Medicare negli Stati Uniti di considerare il test di TWA, basato sul metodo di analisi spettrale, necessario per la valutazione dei pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa, decidendone il rimborso. L'esecuzione di un test di TWA nei pazienti con ridotta FEVS, procedendo poi all'impianto dell'ICD nei soli pazienti con test di TWA anormale, non solo eviterebbe un trattamento invasivo in coloro nei quali il beneficio addizionale dell'ICD rispetto al trattamento medico ottimizzato non appare affatto chiaro, ma inciderebbe anche significativamente sul rapporto di costo-efficacia del trattamento⁴². Riteniamo pertanto che il test di TWA possa giocare un importante ruolo nella stratificazione del rischio di morte improvvisa e nella selezione dei pazienti da avviare al trattamento con ICD e che le evidenze sino ad ora disponibili ne suggeriscano un'applicazione nella pratica clinica nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco. Ulteriori studi sono comunque opportuni al fine di superare la contraddittorietà di alcuni risultati sin qui raccolti⁴³.

Riassunto

L'alternanza dell'onda T è un cambiamento di ampiezza dell'onda T che rispetta una sequenza ABABAB. Raramente l'alternanza è chiaramente visibile all'ECG di superficie; più frequentemente essa viene rilevata solo mediante tecniche avanzate di analisi del segnale, essendo dimensionalmente nell'ordine dei microVolt. Diverse tipologie di pazienti sono state indagate: pazienti con infarto miocardico, scompenso cardiaco, portatori di defibrillatore impiantabile e pazienti candidati all'esecuzione di studio elettrofisiologico. In tutti i casi il test ha dimostrato una buona accuratezza diagnostica, suggerendone un possibile impiego clinico. Nella presente rassegna sono analizzate le più significative esperienze sull'argomento disponibili allo stato attuale in letteratura.

Parole chiave: Aritmie ventricolari; Arresto cardiaco; Elettrocardiogramma; Elettrofisiologia.

Bibliografia

1. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
2. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
3. Pedretti RF, Ferrero P, Molon G, et al. How many patients are candidates to an ICD on the basis of recent clinical trials? Data from the ALPHA registry. [abstract] *Eur Heart J* 2005; 26 (Suppl): 427.

4. Buxton AE. Should everyone with an ejection fraction $\leq 30\%$ receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction $\leq 30\%$ should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005; 111: 2537-49.
5. 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: 1902-11.
6. Pedretti RF. La stratificazione del rischio aritmico dopo infarto miocardico acuto. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 1123-37.
7. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e385-e484.
8. 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: 1190-6.
9. 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: 1131-41.
10. Bourke JP, Richards DAB, Ross DL, Wallace EM, McGuire MA, Uther JB. 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: 780-8.
11. 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: 673-80.
12. Andresen D, Steinbeck G, Bruggemann T, et al. Risk stratification following myocardial infarction in the thrombolytic era: a two-step strategy using noninvasive and invasive methods. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 131-8.
13. Schmitt C, Schneider MAE, Zrenner B, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction: the role of programmed ventricular stimulation. [abstract] *Circulation* 1997; 96: I-716.
14. Daubert JP, Zareba W, Hall J, et al, for the MADIT II Study Investigators. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 98-107.
15. Kleinfeld MJ, Rozanski JJ. Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina. *Circulation* 1977; 55: 574-7.
16. Salerno JA, Previtali M, Panciroli C, et al. Ventricular arrhythmias during acute myocardial ischaemia in man. The role and significance of R-ST-T alternans and the prevention of ischaemic sudden death by medical treatment. *Eur Heart J* 1986; 7 (Suppl A): 63-75.
17. Reddy CV, Kiok JP, Khan RG, El-Sherif N. Repolarization alternans associated with alcoholism and hypomagnesemia. *Am J Cardiol* 1984; 53: 390-1.
18. Shimoni Z, Flatau E, Schiller D, Barzilay E, Kohn D. Electrical alternans of giant U waves with multiple electrolyte deficits. *Am J Cardiol* 1984; 54: 920-1.
19. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975; 89: 45-50.
20. Kalter HH, Schwartz ML. Electrical alternans. *NY State J Med* 1948; 1: 1164-6.
21. Smith JM, Cohen RJ. Simple finite-element model accounts for wide range of cardiac dysrhythmias. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 233-7.
22. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-41.
23. Estes NA 3rd, Michaud G, Zipes DP, et al. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1314-8.
24. Hohnloser SH, Klingenheden T, Zabel M, Li YG, Albrecht P, Cohen RJ. T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 987-93.
25. Hohnloser SH, Klingenheden T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2220-4.
26. Costantini O, Kaufman ES, Bloomfield DM, et al. Patients with a nonischemic cardiomyopathy and a negative T-wave alternans stress test are at low risk of death. [abstract] *Circulation* 2004; 110 (Suppl): III-667.
27. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108: 2883-91.
28. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, et al, for the ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1896-904.
29. Klingenheden T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000; 356: 651-2.
30. Sarzi Braga S, Vaninetti R, Laporta A, Picozzi A, Pedretti RF. T-wave alternans is a predictor of death in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 93: 31-8.
31. Baravelli M, Salerno-Uriarte D, Guzzetti D, et al. Predictive significance for sudden death of microvolt-level T wave alternans in New York Heart Association class II congestive heart failure patients: a prospective study. *Int J Cardiol* 2005; 105: 53-7.
32. Baravelli M, Fantoni C, Rogiani S, et al. Combined prognostic value of peak O_2 uptake and microvolt level T-wave alternans in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; 121: 23-9.
33. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 456-63.
34. Gold MR, Ensley D, Chilson D, et al. T-wave alternans SCD-HeFT study: primary endpoint analysis. [abstract] *Circulation* 2006; 114: II-428.
35. Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, Dabbous OH, Cohen RJ. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003; 362: 125-6.
36. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely

- and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* 2004; 110: 1885-9.
37. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1820-7.
38. Connolly SJ. Use and misuse of surrogate outcomes in arrhythmia trials. *Circulation* 2006; 113: 764-6.
39. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, et al, for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 2006; 113: 776-82.
40. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al, for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-8.
41. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes AJ. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 75-82.
42. Chan PS, Stein K, Chow T, Fendrick M, Bigger JT, Vijan S. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II-eligible population. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 112-21.
43. Myles RC, Jackson CE, Tsorialis I, Petrie MC, McMurray JJ, Cobbe SM. Is microvolt T-wave alternans the answer to risk stratification in heart failure? *Circulation* 2007; 116: 2984-91.