

Opinione

Linee guida all'esecuzione dello studio elettrofisiologico: sono ancora attuali?

Gianfranco Ciaramitaro, Massimo Benedetto, Antonino Rotolo, Michele Farinella, Enrico Hoffmann

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Palermo

Key words:

Electrophysiology;
Implantable cardioverter-
defibrillator; Syncope;
Transcatheter ablation.

The aim of the present study was to reevaluate the indications to electrophysiological study after the observation of various clinical trials such as MADIT, AVID and MUSTT. In this perspective, the guidelines of 1995 surely appear to be outdated. The present paper concludes that the indications which still appear acceptable are those which support catheter ablation, those regarding syncope of unexplained origin and, until the conclusions of MADIT-II are universally accepted, the indication included in the MADIT study.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (8): 864-868)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 7 febbraio
2002; nuova stesura il 23
aprile 2002; accettato il
15 maggio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianfranco Ciaramitaro

Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi
Policlinico
"Paolo Giaccone"
Via del Vespro, 123
90123 Palermo
E-mail: ekans@iol.it

Nell'agosto 1995 fu pubblicato un report congiunto dell'ACC/AHA/NASPE¹ in cui erano descritte le linee guida per l'esecuzione dello studio elettrofisiologico (SEF) e delle procedure di ablazione transcatetere. Va innanzitutto rilevato che tra gli obiettivi delle linee guida era compresa in maniera solo marginale la valutazione del rapporto costo/beneficio e rischio/beneficio che oggi invece hanno assunto un ruolo cardine nel giudicare l'applicabilità di una procedura diagnostica.

Sebbene un lasso temporale di 6 anni non sia generalmente considerato particolarmente rilevante, data la rapida evoluzione in questo campo della cardiologia e la pubblicazione dei risultati di numerosi trial clinici, ci è sembrato opportuno rivalutare le indicazioni all'esecuzione del SEF proposte dalle linee guida alla luce delle più moderne evidenze, come era del resto già auspicato dagli stessi autori delle linee guida.

Le indicazioni all'esecuzione del SEF sono state divise in tre classi:

- classe I: condizioni per cui vi è un accordo unanime sul fatto che il SEF fornisca informazioni utili ed importanti per il trattamento dei pazienti. Gli esperti concordano sul fatto che i pazienti che presentano queste condizioni trarranno beneficio dalla procedura;
- classe II: condizioni per cui il SEF viene frequentemente eseguito ma per cui vi è una minore evidenza circa l'utilità delle

informazioni ottenute. Gli esperti non sono unanimi nel ritenere che i pazienti affetti da tali condizioni possano trarre beneficio da tale procedura;

- classe III: condizioni per cui vi è unanime consenso sul fatto che il SEF non fornisca informazioni utili. Gli esperti concordano che il SEF non è raccomandato nei pazienti affetti da tali condizioni.

I trial che hanno influenzato le indicazioni allo studio elettrofisiologico

Nel 1996, un solo anno dopo la pubblicazione delle linee guida all'esecuzione del SEF, vennero resi noti i risultati del MADIT², che, com'è noto, arruolava pazienti postinfarto con funzione ventricolare sinistra depressa (frazione di eiezione < 35%), tachicardia ventricolare (TV) non sostenuta spontanea e TV sostenuta o fibrillazione ventricolare inducibile e non sopprimibile con procainamide. Tali pazienti vennero randomizzati a due strategie di trattamento: impianto di cardioverter-defibrillatore automatico (ICD) e terapia antiaritmica convenzionale. I risultati mostrarono una riduzione del 54% del rischio di morte totale nel gruppo sottoposto ad impianto di ICD.

Nel 1997 venne invece pubblicato l'AVID³ in cui erano sostanzialmente inclusi pazienti sopravvissuti ad un episodio di morte improvvisa da cause non rimuovibili. La popolazione in studio venne randomizzata

a ricevere un ICD o a terapia convenzionale. Ancora una volta il gruppo ICD mostrò percentuali di sopravvivenza migliori in maniera statisticamente significativa (riduzione della mortalità totale del 39, 27 e 31% rispettivamente a 1, 2 e 3 anni).

Infine, nel 1999 venne pubblicato il MUSTT⁴. Questo trial si proponeva di validare l'ipotesi secondo cui il SEF sarebbe stato in grado di guidare efficacemente la terapia antiaritmica, convinzione molto radicata nella comunità degli elettrofisiologi. La popolazione in esame era sostanzialmente quella del MADIT. I pazienti arruolati venivano randomizzati in due gruppi dei quali uno praticava terapia antiaritmica guidata dallo studio elettrofarmacologico e l'altro non praticava alcuna terapia antiaritmica. I pazienti in cui venne indotta una TV sostenuta monomorfa, polimorfa o una fibrillazione ventricolare furono 767. Tali soggetti vennero sottoposti a terapia antiaritmica con un dato farmaco solo se questo si dimostrava efficace nel prevenire l'induzione dell'aritmia. Se ciò non avveniva si testava un altro farmaco o una combinazione di farmaci. Dopo due tentativi falliti si poteva ricorrere all'impianto di ICD.

I risultati mostrarono che il gruppo di pazienti trattato con terapia antiaritmica guidata dallo studio elettrofarmacologico avevano una mortalità a 5 anni del 25% rispetto al 32% dei pazienti che non praticavano alcuna terapia antiaritmica. In realtà il vantaggio del gruppo trattamento era dovuto esclusivamente all'impiego dell'ICD. Infatti i pazienti che erano stati sottoposti ad impianto avevano una mortalità del 9%, rispetto al 37% di coloro i quali praticavano terapia antiaritmica farmacologica (Fig. 1)⁴.

I risultati di questi trial hanno quindi dimostrato che: 1) il SEF è di fondamentale importanza per la stratificazione del rischio di morte nei pazienti con pregresso infarto miocardico, funzione ventricolare sinistra depressa e TV non sostenute spontanee, almeno fino a quando non saranno convalidati i risultati del MADIT-II⁵. Tale trial arruolava pazienti con pregresso

infarto miocardico e frazione di eiezione < 30%, randomizzandoli ad impianto di ICD o terapia medica convenzionale senza sottoporli a SEF. Al termine di un follow-up di 4 anni si è dimostrata una riduzione del 31% di mortalità totale nei pazienti del gruppo ICD. Alla luce di tali dati il SEF sembrerebbe perdere il suo ruolo di stratificatore del rischio aritmico nei pazienti postinfarto con funzione ventricolare sinistra depressa; 2) il SEF non è di alcuna utilità nei pazienti sopravvissuti ad un episodio di arresto cardiaco da cause non rimuovibili. Tale affermazione è suffragata anche dall'osservazione che nel trial CASH⁶ ben 151 su 288 pazienti non risultarono inducibili pur essendo sopravvissuti ad un episodio di arresto cardiaco; 3) il SEF non è di alcuna utilità nel guidare la terapia antiaritmica farmacologica nei pazienti ad alto rischio di morte improvvisa, principalmente con funzione ventricolare sinistra depressa ($\leq 40\%$). Per quanto riguarda invece i pazienti con funzione ventricolare sinistra > 40% e senza TV spontanee, il rischio di un futuro evento aritmico letale è molto basso e pertanto tali pazienti non hanno indicazione alla terapia antiaritmica se si eccettua l'uso dei betabloccanti⁷.

Queste conclusioni rendono non attuali alcune delle indicazioni proposte dalle linee guida del 1995. L'indicazione in pazienti con pregresso infarto miocardico, funzione ventricolare sinistra depressa e TV non sostenute spontanee (MADIT) è, allo stato attuale delle conoscenze, da considerare di classe I. Nelle linee guida, invece, era considerata di classe II, mentre veniva enfatizzato il ruolo dei potenziali tardivi che sono invece gravati da un basso potere predittivo positivo⁸.

Per quanto riguarda i pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco da tachiaritmia, le linee guida prevedono un'indicazione di classe I che, alla luce dei risultati dello studio AVID, appare giustificato spostare in classe III.

Lo stesso ragionamento vale per l'utilizzo del SEF come guida della terapia antiaritmica farmacologica: le

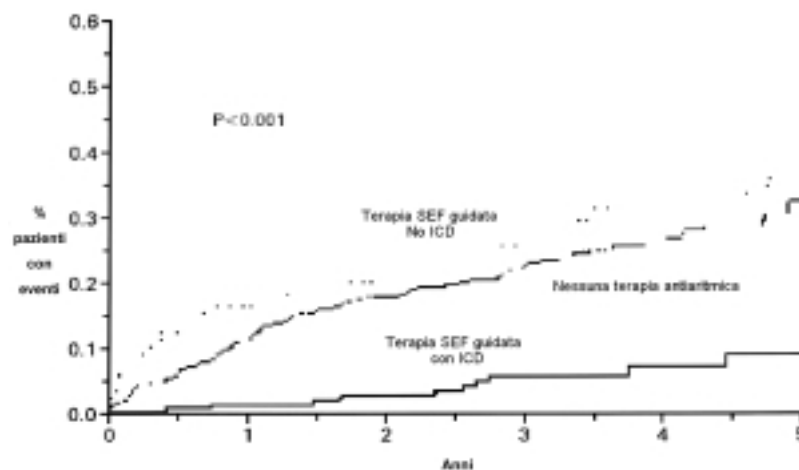


Figura 1. Curve di Kaplan-Meier dei tassi di arresto cardiaco o morte aritmica in funzione del tipo di trattamento. ICD = cardioverter-defibrillatore automatico; SEF = studio elettrofisiologico. Da Buxton et al.⁴, modificata.

linee guida prevedono un'indicazione di classe I ma, alla luce dei risultati del MUSTT, appare anche in questo caso razionale uno spostamento in classe III.

Studio elettrofisiologico e ablazione

L'ablazione transcatetere ha rimpiazzato la terapia antiaritmica farmacologica nel trattamento di molte aritmie, ed è da considerarsi la "first line therapy" di molte aritmie sopraventricolari⁹. È evidente che qualunque trattamento ablativo ha quale presupposto indispensabile l'esecuzione di un SEF. È chiaro pertanto che tutte le indicazioni proposte in tal senso dalle linee guida sono da considerarsi ancora attuali. Tuttavia nel documento del 1995 è prevista anche un'indicazione all'esecuzione del SEF per la valutazione dell'efficacia della terapia farmacologica di tachiaritmie da rientro atrioventricolare. In questo caso piuttosto che eseguire il SEF per monitorare l'efficacia della terapia (cosa, invero, piuttosto opinabile) sarebbe meglio eseguire la procedura allo scopo di pianificare un intervento ablativo. Considerazioni simili possono essere fatte per i pazienti con tachicardie a QRS largo in cui, come scrivono gli autori delle linee guida, non è possibile stabilire una diagnosi corretta di tipo e sede dell'aritmia anche dopo un'accurata analisi degli ECG di superficie ed in cui la conoscenza di tali dati è essenziale per la condotta terapeutica. L'indicazione proposta fa quindi riferimento alle necessità terapeutiche del paziente. Poiché è nota l'elevata efficacia dell'ablazione transcatetere nella terapia di un'ampia gamma di aritmie sopraventricolari è evidente che differenziare una tale aritmia da una TV ha un importante risvolto pratico. Inoltre l'accertata origine ventricolare di un'aritmia, soprattutto in un paziente con pregresso infarto, può comportare il ricorso all'impianto di ICD se è presente depresso funzione ventricolare sinistra e sintomi correlati all'aritmia. Pertanto l'indicazione di classe I rimane ancora attuale.

Ruolo dello studio elettrofisiologico nella valutazione della sincope di origine indeterminata

Nel 50% dei pazienti che vanno incontro ad un episodio sincopale non è possibile determinarne la causa eziologica dopo aver eseguito tutte le procedure di diagnostica non invasiva. Nei pazienti affetti da una cardiopatia strutturale il SEF assume una valenza non solo diagnostica ma anche prognostica; è noto infatti che in questi soggetti la positività del SEF identifica un sottogruppo ad altissimo rischio di morte^{10,11}. Pertanto l'indicazione di classe I proposta dalle linee guida del 1995 non solo rimane attuale ma va addirittura estesa ai pazienti in cui la sincope è preceduta da palpitazioni. Tale orientamento è giustificato dal fatto che la presenza di tale sintomo fa propendere per un'origine tachiaritmica dell'episodio sincopale, come suggerito da Noble e Prystowsky¹².

Ruolo dello studio elettrofisiologico nella valutazione delle bradiaritmie

In questo paragrafo saranno analizzate le indicazioni all'esecuzione del SEF proposte per la valutazione dei pazienti affetti da bradiaritmie o a rischio di sviluppare.

Per quanto riguarda la malattia del nodo del seno, in classe I è prevista l'indicazione che riguarda i pazienti in cui non è dimostrabile un nesso di causalità tra aritmie e sintomi. Gli stessi autori delle linee guida posero l'accento sull'importanza dell'Holter in questa categoria di soggetti. Tuttavia per ottenere i massimi risultati in termini di sensibilità bisogna prolungare la durata del monitoraggio fino a 72 ore. Come segnalato da Bass et al.¹³ nel 1990 e ribadito da Linzer et al.¹⁴ nel 1997, ciò permette di ottenere una sensibilità del 30% sul singolo esame, estendibile fino al 50% in caso di esami ripetuti; quest'ultimo autore stimava la sensibilità del SEF intorno al 70%. Se teniamo conto del costo e dei potenziali rischi delle due metodiche, privilegiare l'Holter sembra una conclusione scontata. Ad ulteriore conferma di tale orientamento possiamo citare le linee guida AMCO-SIC-AIAC per l'utilizzo dei dispositivi impiantabili in cui si afferma: "viene comunemente accettato che un'indagine elettrofisiologica endocavitaria non sia necessaria per diagnosticare la malattia senoatriale"¹⁵. Inoltre molto recentemente è stata proposta l'esecuzione di una valutazione non invasiva del tempo di recupero del nodo del seno ottenuta con la somministrazione di un bolo di 0.3 mg/kg di adenosina. I risultati di questo test si sono dimostrati sovrapponibili a quelli ottenuti con il SEF¹⁶. Alla luce di tali considerazioni, pertanto, l'esecuzione del SEF nella malattia del nodo del seno può ragionevolmente essere spostata da indicazione di classe I ad indicazione di classe II.

Per ciò che invece attiene al blocco atrioventricolare acquisito, le indicazioni di classe I si riferiscono a pazienti in cui non è dimostrabile l'associazione tra blocco a livello His-Purkinje e sintomi o pazienti già sottoposti ad impianto di pacemaker che rimangono sintomatici ed in cui si sospetta un'altra aritmia come causa dei sintomi. Riguardo alla prima categoria un precedente lavoro¹⁷ metteva in evidenza la scarsa sensibilità del SEF nella valutazione dei pazienti con blocco atrioventricolare parossistico e sintomatico precedentemente documentato all'ECG. In questa popolazione la sensibilità del SEF si è dimostrata solo del 15%. Se a tale dato si aggiunge l'invasività ed il costo della metodica, si può concludere che l'indicazione al SEF in pazienti con blocco parossistico a livello dell'His-Purkinje può essere ascritta alla classe II. Se invece i sintomi dovessero presentarsi frequentemente, l'Holter rappresenterebbe la metodica di prima scelta¹⁸. La seconda indicazione di classe I è invece un classico esempio del cosiddetto "trend di secolarità" che talora si riscontra nei trial clinici. All'epoca della stesura delle linee guida i pacemaker non disponevano di alcuna ca-

pacità di memoria. Oggi, grazie ai progressi tecnologici conseguenti allo sviluppo degli ICD, i pacemaker sono in grado di memorizzare degli eventi automaticamente o su indicazione del paziente. Pertanto, disponendo di dispositivi di questo genere, diviene assolutamente inutile il ricorso al SEF per chiarire l'origine di sintomi di sospetta natura aritmica in un paziente già impiantato.

Nel caso del ritardo di conduzione intraventricolare, l'unica indicazione di classe I si riferisce a pazienti sintomatici in cui non sia nota la causa dei sintomi stessi. È necessario però precisare che la sintomatologia deve consistere in turbe maggiori di coscienza.

Altre indicazioni

In questo paragrafo conclusivo comprenderemo le indicazioni al SEF che riguardano i pazienti con palpitazioni di origine indeterminata e pazienti portatori di device.

Nel primo caso si tratta di soggetti che vanno frequentemente incontro a palpitazioni tanto da inficiarne la qualità di vita. Gli autori delle linee guida attribuiscono un'indicazione di classe I a quei pazienti in cui si rileva un'elevata frequenza al polso senza però che sia possibile registrare un ECG durante l'episodio aritmico. È evidente che questi soggetti potranno beneficiare del monitoraggio Holter (vista la frequenza degli episodi) senza che sia necessario ricorrere ad un test invasivo.

Nel secondo caso, invece, si tratta di pazienti portatori di ICD in cui si voglia valutare la presenza di interazioni sfavorevoli con la terapia antiaritmica farmacologica. Come già segnalato precedentemente, l'indicazione proposta trae lo spunto dal livello tecnologico dei device dell'epoca di stesura delle linee guida. Oggi disponiamo di ICD in grado di eseguire qualunque valutazione elettrofisiologica sotto il controllo del programmatore. Pertanto, mai come in questo caso, viene totalmente a cadere qualunque indicazione all'esecuzione del SEF.

Conclusioni

Alla luce di quanto precedentemente esposto è evidente che sono sopravvissute ben poche indicazioni all'esecuzione del SEF.

Prima di tutto va sottolineato il ruolo indispensabile del SEF per ciò che attiene le procedure ablative. Questa è senz'altro l'indicazione principale ed indiscutibile a tale metodica.

Un'altra indicazione "forte" è rappresentata dalla sincope che rimane di origine indeterminata anche dopo un completo iter diagnostico non invasivo. In queste circostanze il SEF riveste un ruolo non solo diagnostico ma anche prognostico, in quanto è ben nota la diffe-

renza di sopravvivenza tra i pazienti affetti da cardiopatia strutturale in funzione dell'inducibilità al SEF.

"Last but not least", l'indicazione MADIT che ha rappresentato il cardine della prima vera dimostrazione di efficacia dell'ICD (Tab. I). La situazione è però destinata a cambiare nel momento in cui saranno universalmente accettati i risultati del MADIT-II.

Infine ci preme sottolineare che tutte queste osservazioni non hanno lo scopo di sminuire l'importanza della metodica ma, al contrario, di valorizzarla, restringendo il suo campo di applicazione a quei casi in cui possa realmente dare un contributo alla diagnosi o alla terapia.

Tabella I. Indicazioni ritenute ancora attuali.

Indicazione nei pazienti in cui sia stata programmata una procedura ablativa.

Indicazione nei pazienti con sincope che rimane di origine indeterminata anche dopo il "work-up" non invasivo.

Indicazione nei pazienti con pregresso infarto, frazione di eiezione $\leq 35\%$, tachicardie ventricolari non sostenute spontanee e tachicardie ventricolari sostenute inducibili (indicazione MADIT, in attesa che le conclusioni del MADIT-II siano universalmente accettate).

Riassunto

Questo lavoro ha lo scopo di rivalutare le indicazioni all'esecuzione dello studio elettrofisiologico alla luce delle evidenze emerse da trial clinici quali il MADIT, l'AVID ed il MUSTT. Viste in questa prospettiva, le indicazioni proposte dalle linee guida del 1995 appaiono ampiamente ridondanti e certamente obsolete. Al termine dell'analisi si dimostrano ancora attuali le indicazioni propedeutiche all'esecuzione di una procedura ablativa, quelle relative alla sincope di origine indeterminata e l'indicazione MADIT, nell'attesa che le conclusioni del MADIT-II siano universalmente accettate.

Parole chiave: Ablazione transcateretere; Defibrillatore automatico impiantabile; Elettrofisiologia; Sincope.

Bibliografia

1. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of ACC/AHA developed with NASPE. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 555-73.
2. 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 Engl J Med 1996; 335: 1933-40.
3. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics Versus Im-

- plantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
4. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
 5. 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.
 6. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-54.
 7. Cannom D, Prystowsky EN. Management of ventricular arrhythmias: detection, drugs and devices. *JAMA* 1999; 281: 172-9.
 8. Cain ME, Anderson JL, Arnsdorf MF, et al. ACC expert consensus document. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 238-49.
 9. Morady F. Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 1999; 340: 534-44.
 10. Mittal S, Iwai S, Stein KM, Morkowitz SM, Slotwiner D, Lerman BB. Long-term outcome of patients with unexplained syncope treated with an electrophysiologic-guided approach in the implantable cardioverter-defibrillator era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1082-9.
 11. Sagrista-Sauleda J, Romero-Ferrer B, Moya A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Variations in diagnostic yield of head-up tilt test and electrophysiology in groups of patients with syncope of unknown origin. *Eur Heart J* 2001; 22: 857-65.
 12. Noble RJ, Prystowsky EN. Syncope: an algorithmic approach. *ACC Current Journal Review* 1997; May/June: 91-100.
 13. Bass EB, Curtiss EI, Arena V, et al. The duration of Holter monitoring in patients with syncope. Is 24 hours enough? *Arch Intern Med* 1990; 150: 1073-8.
 14. Linzer M, Yang EH, Estes NA III, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997; 126: 989-96.
 15. Linee guida AMCO-SIC-AIAC sull'uso appropriato delle metodiche di elettrostimolazione definitiva. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 551-68.
 16. Simeonidou DE, Paschalis A, Kotsalos A, et al. Adenosine test with syncope or presyncope: a non invasive assessment of sick sinus syndrome. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 696.
 17. Fujimura O, Yee R, Klein GJ, Sharma AD, Boahene KA. The diagnostic sensitivity of electrophysiologic testing in patients with syncope caused by transient bradycardia. *N Engl J Med* 1989; 321: 1703-7.
 18. Mangrum MJ, DiMarco JP. The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med* 2000; 342: 703-9.