# Health Technology Assessment (HTA) per il test Micro Volt T Wave Alternans (MTWA ) Metodo Analitico Spettrale

Sommario

**Lo scopo di questa presentazione è quello di dimostrare come l’utilizzo della tecnica MTWA con Metodo Analitico Spettrale nel campo della diagnostica cardiologica applicata alla elettrofisiologia non invasiva possa essere associato con una più razionale ed efficiente utilizzazione dei Defibrillatori Impiantabili (ICD) con notevole risparmio di gestione stimabile intorno al 30-40 % dei costi senza alcun aumento del rischio del paziente.**

Secondo le linee Guida AHA/ACC/ESC del 2006 ( Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death ) (12) la tecnica TWA è raccomandata in classe IIa con livello di evidenza A e tutti i lavori di riferimento sono stati eseguiti specificatamente con la tecnica MTWA con metodo Analitico Spettrale (Analytic Spectral Method) e quindi consigliata per la stratificazione del rischio in pazienti a rischio di aritmie maligne con frazione di eiezione (EF) <35% (classe di pazienti indicati all’impianto ICD) .

Un HTA della tecnica MTWA è già stata sviluppata e utilizzata da MEDICARE - Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) nel 2007(13) per la decisione sul rimborso del costo del test MTWA negli USA e recentemente (2012) dal Ministero della Salute Giapponese per il rimborso del MTWA in Giappone. E’ quindi auspicabile che ora la tecnica possa entrare nell’uso clinico con il riconoscimento tariffario regionale con vantaggi economici importanti e senza incidere sul rischio del paziente.

La seguente presentazione quindi si avvale del HTA già pubblicato negli USA nel 2007 per quanto riguarda il processo metodologico HTA generale e le decine di pubblicazioni internazionali sino al 2006 e si quindi si concentrerà sugli studi, eseguiti specialmente in Italia per una corretta valutazione sul territorio del MTWA come suggerito dalle valutazioni HTA, pubblicati all’estero e in Italia dal 2007 e che si riferiscono all’uso della tecnica MTWA per la migliore selezione dei pazienti candidati all’ impianto ICD (oltre alla EF) e sulla analisi economica (in USA e in Italia) atta a dimostrare la convenienza economica dell’uso della tecnica MTWA. Il piu’ recente studio che utilizza clinicamente la MTWA è italiano e pubblicato on line su International Journal of Cardiology il 3 Maggio 2013 (47).

Inoltre è stato appena completato il più importante Studio Multicentrico Internazionale (Europa e Giappone ) in cui la tecnica MTWA è stata utilizzata specificatamente nella decisione all’impianto del ICD in 650 pazienti con indicazione all’impianto. A questo Studio multicentrico hanno partecipato 5 Centri Italiani. Lo studio è stato accettato per la presentazione al più importante Congresso Mondiale di Elettrofisiologia/ICD a Denver-USA 8-11 Maggio 2013 (50).

Descrizione generale della tecnica

Estratto da pubblicazione in Italiano sul Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione (Marangoni D. Salerno .J GIAC Dicembre 2000)(1 allegato).

## Principi di base

L'alternanza elettrica dell'[onda T](http://it.wikipedia.org/wiki/Onda_T) nell'[elettrocardiogramma](http://it.wikipedia.org/wiki/Elettrocardiogramma) rappresenta una variazione nella morfologia dei complessi elettrocardiografici con sequenza 2:1. L'alternanza visibile è stata spesso associata con sopraslivellamenti ST. L'alternanza dell'onda T non visibile (micro) risulta da una variazione alternante della [conduzione elettrica](http://it.wikipedia.org/wiki/Conduzione_elettrica) ed è associata all'alternanza della ripolarizzazione a livello cellulare. Essa appare come una alternanza della morfologia dell'onda T ed è chiamata “T Wave Alternans” (TWA). L'alternanza elettrica è stata descritta in letteratura sino dal 1909.

Nel 1984 Smith e Cohen, presso il [Massachusetts Institute of Technology](http://it.wikipedia.org/wiki/Massachusetts_Institute_of_Technology), pubblicarono risultati di una simulazione al computer che utilizzava un modello di processo di conduzione ventricolare con dispersione dei tempi di ripolarizzazione dei [potenziali d'azione](http://it.wikipedia.org/wiki/Potenziale_d%27azione). Nel corso dei loro studi, essi osservarono alternanza elettrica che precedeva l'inizio di una VT.

Sulla base della simulazione, Smith e Cohen pensarono che l'alternanza elettrica potesse essere un utile marker nel rilevare il rischio di eventi [tachiaritmici](http://it.wikipedia.org/wiki/Tachicardia). Comunque, dato che era stato notato raramente, essi ipotizzarono che la TWA fosse spesso presente ma a livello dei micro[volt](http://it.wikipedia.org/wiki/Volt) e non dei millivolt.

## Metodo spettrale

Il metodo spettrale fu sviluppato per rilevare TWA non visibile sull'ECG standard e successivamente chiamata MicroVolt T Wave Alternans (MTWA) con Metodo Spettrale. Con questo metodo, l'ampiezza dei corrispondenti punti dell'onda T sono misurati in 128 battiti successivi. La serie temporale risultante dai valori delle ampiezze delle onde T è misurata utilizzando la [trasformata di Fourier](http://it.wikipedia.org/wiki/Trasformata_di_Fourier) (FFT) per ottenere lo [spettro di potenza](http://it.wikipedia.org/wiki/Spettro_di_potenza) delle fluttuazioni. Dato che le misure vengono eseguite una volta per battito (invece che una volta per secondo), l'asse x dello spettro di potenza è misurato in unità per ciclo invece che in cicli per secondo ([Hz](http://it.wikipedia.org/wiki/Hertz)). L'alternanza è definita quando appare un picco esattamente a 1 ciclo ogni 2 battiti, ovvero a 0,5 cicli/battito. Utilizzando il metodo spettrale la TWA può essere accuratamente misurata a livello dei microvolt in presenza di ECG con basso [rumore](http://it.wikipedia.org/wiki/Rumore_%28elettronica%29).

## Relazione tra frequenza cardiaca (FC) e TWA

Vi è una tipica relazione tra FC e TWA in pazienti a rischio di Tachicardie Ventricolari e Fibrillazioni Ventricolari (VT/VF) nei quali viene indotto l'aumento della FC. La TWA appare quando la FC supera una specifica soglia, normalmente tra i 90 e i 110 battiti al minuto; la TWA aumenta all'aumentare della FC oltre quella soglia. Durante la fase di recupero, l'alternanza scompare quando la FC scende sotto la soglia. Un modo di aumentare la FC in maniera non invasiva è quello della prova da sforzo. Nelle normali condizioni di analisi, il livello di rumore durante l'esercizio rende molto difficile la misura di TWA a livello di microVolt. Il problema è stato risolto con l'uso di sensori ad alta risoluzione (Micro-V Alternans Sensors )

L'interpretazione è facilitata da una analisi automatica del rapporto diagnostico della TWA.

## Studi clinici pubblicati

Nello studio fondamentale pubblicato sul New England Journal of Medicine (2) nel 1994, Rosenbaum, Ruskin e Cohen hanno condotto uno studio prospettico sull'efficacia della TWA nel predire eventi tachiaritmici in 83 pazienti consecutivi sottoposti allo studio EP. Il livello di TWA è stato misurato aumentando la frequenza cardiaca a 100 bpm tramite stimolazione atriale ed è stato comparato con 2 endpoint clinici: l'inducibilità di tachicardia sostenuta o VF durante lo studio EP e successivamente la sopravvivenza senza eventi tachiaritmici. Vi sono stati 15 pazienti valutati per aritmie sopraventricolari e un totale di 20 pazienti non avevano cardiopatie. I dati di questi pazienti sono serviti come controllo. La TWA ha predetto i risultati dello EPS con una sensibilità del 81% ed una specificità del 84%. Nel predire la sopravvivenza senza eventi, la sensibilità è stata del 89% e la specificità del 89%. Questi risultati erano altamente significativi (p<0,001). I pazienti con TWA negativa avevano una sopravvivenza del 95% a 20 mesi, mentre quelli con TWA positiva avevano una sopravvivenza del 20%. Questi risultati erano simili a quelli dello studio EP. Una delle limitazioni dello studio di Rosenbaum et al era quella che la frequenza cardiaca veniva aumentata utilizzando il pacing atriale. Per rendere il test completamente non-invasivo era necessario utilizzare il test ergometrico. Due lavori nel 1997 dimostrarono che l'esercizio produce risultati equivalenti al pacing atriale(3). In una studio di 27 pazienti Estes(4), Zipes ed El-Sherif dimostrarono che la TWA durante esercizio predice i risultati dello studio EP con accuratezza simile a quella dei risultati di Rosenbaum et al.

Il primo ampio lavoro che conferma i dati pubblicati precedentemente sul NEJM è stato condotto da Hohnloser15; 95 pazienti consecutivi selezionati per l'impianto di defibrillatore sono stati inclusi nello studio. Questi pazienti sono stati sottoposti a molti test di analisi del rischio che includono: TWA, EPS, frazione d'eiezione EF, sensibilità barorecettiva (BRS), potenziali tardivi (SAECG), variabilità RR, dispersione QT, e tachicardie ventricolari non sostenute (NSVT) all'esame Holter. L'endpoint dello studio è stata la scarica appropriata del defibrillatore. Caratteristica di questo gruppo a rischio è la EF media di 36 e la presenza di coronaropatia in 2/3 dei pazienti. La TWA è stato il migliore predittore non invasivo in questa popolazione e la EF era solamente statisticamente significativa. La curva di Kaplan-Mayer mostra che pazienti con TWA negativa hanno avuto una sopravvivenza per 80% libera da eventi. I pazienti con TWA positiva hanno avuto una sopravvivenza solo per il 40% libera da eventi. La TWA è stata in questa popolazione più predittiva dello studio EP. Il test EP non ha raggiunto un valore statisticamente significativo probabilmente perché il 40% dei pazienti erano pazienti che avevano già avuto una VF. Nel sottogruppo dei coronaropatici, la separazione delle curve TWA è stata più marcata con una sopravvivenza del 23% a 18 mesi per i pazienti TWA+.

## Studi sullo scompenso

In un altro studio sviluppato a Francoforte presentato all'AHA nel novembre 98 e pubblicato su Lancet(6), 107 pazienti con scompenso congestizio in classe NYHA II e III senza storia di VT/VF hanno avuto un follow up di 2 anni con endpoint VT/VF e morte improvvisa. (Figura 5). I metodi di analisi del rischio sono stati: TWA, EF, BRS, SAECG, variabilità RR, dispersione QT, RR medio, NSVT. Lo studio EP non è stato effettuato in questo gruppo. Il 58% dei pazienti era affetto da coronaropatia. I risultati in 81 pazienti mostrano che la TWA è il solo predittore significativo. Nessun paziente testato negativo per la TWA ha avuto eventi in 24 mesi di follow up, dimostrando una sensibilità del 100% e un valore predittivo positivo del 23%. Questi risultati sono stati confermati in un lavoro presentato a maggio ’99 al Congresso Italiano di Cardiologia17 da Pedretti e Tramarin che ha mostrato una sensibilità del metodo del 100% e valore predittivo del 42% con endpoint morte cardiaca, ricaduta di VT sostenuta, sincope o scompenso. Il valore predittivo risultava indipendente da: FE, classe NYHA, VO2 massimo al test cardiopolmonare, parametri emodinamici, aritmie ventricolari all'esame Holter ed indici autonomici.

## Studi su cardiomiopatia dilatativa non ischemica

2 studi sono stati pubblicati: Adaki et alt.(9) su JACC 1999 hanno studiato 58 pazienti in Giappone con cardiopatia dilatativi non ischemica. TWA è stata altamente correlata con eventi (p<0.001). Hennerdorf et alt.20 su PACE 2000 hanno studiato 60 pazienti in Germania: 83% dei pazienti aventi TWA+ hanno avuto eventi in comparazione con 12% tra i TWA- (p<0.0001). Ulteriori studi sono in corso in questa popolazione.

## Primo Studio Multicentrico

Uno studio multicentrico svoltosi negli USA che includeva Gold e El Sherif(11), è stato progettato per l'approvazione FDA e pubblicato su JACC. Lo studio comparava la TWA, il SAECG e lo studio EP come predittori di eventi futuri durante il follow up. Vi sono stati 2 end point: eventi tachiaritmici definiti come VT,VF e morte improvvisa. Il secondo VT,VF e mortalità totale. Questi studi sono stati anche presentati al AHA del novembre 98 e al ACC del marzo 99. I 313 pazienti erano stati selezionati per lo studio EP per sincope o presincope. Solo il 27% avevano aritmie documentate; 43% hanno VT sospetta e 15% sospetta VT sostenuta. Come in tutti gli studi precedenti, la TWA è stata predittiva di eventi tachiaritmici e morte improvvisa documentata. Come predittore di morte improvvisa, tachicardie ventricolari sostenute, fibrillazione ventricolare o scarica appropriata del Defibrillatore la TWA ha predetto eventi con Rischio Relativo (RR) di 10.9, il test EP con RR 7.1 e il SAECG con RR di 4.5. In particolare come predittore di VT,VF e mortalità totale, il rischio relativo per la TWA è stato di 13.9 (p<0,001) comparato a 3.3 del SAECG e 4.7 (p<0,01) del test EP.

## Conclusioni preliminari GIAC anno 2000:

In conclusione numerosi studi dimostrano che la tecnica della TWA è un predittore di Eventi Ventricolari equivalente all'esame EP nella popolazione normalmente sottoposta a test EP. Lo studio di Francoforte confermato da quello di Pedretti mostra che la TWA è un predittore altamente significativo negli scompensati. La possibilità di avere un metodo non invasivo con altissima sensibilità e buon valore predittivo positivo da essere usato clinicamente in una specifica e crescente popolazione come quella degli scompensati, rende la TWA un metodo di screening molto importante per selezionare i pazienti per ulteriori test diagnostici e terapia antiaritmica come l'impianto di defibrillatori. Dato l'attuale indicazione al contenimento dei costi, la possibilità di evitare costosi esami invasivi in pazienti scompensati e con test TWA negativo, rende la TWA durante una prova da sforzo standard per la valutazione ST, estremamente conveniente. Nei prossimi anni l'esame TWA potrà divenire un test clinico per un'ampia popolazione a minor rischio non appena altri studi in altre popolazioni daranno risultati paragonabili a quelli ottenuti nella popolazione EP e negli scompensati.

Linee Guida ACC/AHA/ESC2006 (13 allegato):

 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/AmericanHeart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients WithVentricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death)Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. ( JACC Vol. 48, No. 5, 2006 Zipes et al. e253 September 5, 2006:e247–e346)

In queste linee guida la tecnica TWA viene raccomandata in Classe IIA con Livello di evidenza A mentre tutte le altre tecniche di stratificazione del rischio hanno livello di evidenza B:

“Recommendations:

Class IIa: It is reasonable to use TWA to improve the diagnosis and risk stratification of patients with ventricular arrhythmias or who are at risk for developing life threatening ventricular arrhythmias. (Level of Evidence:A)

Class IIb: ECG techniques such as signal-averaged ECG (SAECG), heart rate variability (HRV), baroflex sensitivity, and heart rate turbulence may be useful to improve the diagnosis and risk stratification of patients with ventricular arrhythmias or who are at risk of developing life-threatening ventricular arrhythmias. (Level of Evidence: B)”

Tutti i lavori pubblicati con riferimento alle raccomandazioni in bibliografia (vedesi allegato 13) sono stati effettuati con la tecnica MicroVolt T Wave Alternans Metodo Spettrale

Health Technology Assessment di MEDICARE-CMS sulla tecnica MTWA Metodo Spettrale (14 allegato con bibliografia sino al riferimento 42)

Questa valutazione di MEDICARE CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services ) del 2007 è molto dettagliata e confronta varie tecniche e i risultati Clinici in decine di pubblicazioni sino al 2005 arrivando alla conclusione che è ragionevole e consigliabile utilizzare la MTWA Metodo Spettrale nella selezione dei pazienti per l’impianto di ICD e approvando il rimborso dei costi relativi al test MTWA Metodo Spettrale mentre decide di non rimborsare i test TWA con il metodo MMA (Metodo TWA nel Dominio del tempo) per mancanza di dati clinici evidenti:

**“I. Decision**

CMS has determined that there is sufficient evidence to conclude that Microvolt T-wave Alternans (MTWA) diagnostic testing is reasonable and necessary for the evaluation of patients at risk of sudden cardiac death, only when the spectral analytic method is used, and CMS is issuing the following national coverage determination (NCD) for this indication.

Microvolt T-wave Alternans (MTWA) diagnostic testing is covered for the evaluation of patients at risk of sudden cardiac death, only when the spectral analytic method is used.”

N.B: Nei sucessivi studi presentati per MTWA si intende la Micro-Volt T Wave Alternans con Metodo Analitico Spettrale

Primo studio sull’uso della MTWA in pazienti con impianto di ICD: (43 allegato)

Microvolt T-Wave Alternans Identifies Patients With Ischemic Cardiomyopathy Who Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. T Chow et al (J Am Coll Cardiol 2007;49:50–8)

*L’importanza dello studio è quello di mostrare che pazienti negativi al test MTWA non hanno alcun beneficio dall’impianto del l’ ICD (ma un lieve aumento della mortalità anche se statisticamente non significativo - Fig.1) mentre quelli con MTWA non negativo (anormali - positivi o indeterminati) ricevono tutto il beneficio (riduzione mortalità di circa il 50%) superiore a quello predetto dallo studio MADIT II (riduzione mortalità di circa il 30%) aumentando quindi l’ efficienza dell’impianto ICD.*

“**Conclusions.** In patients with ischemic cardiomyopathy, ICDs were associated with lower all-cause and arrhythmic rates of mortality in patients testing MTWA non-negative but not in patients testing MTWA negative. Our findings suggest that MTWA may be an effective risk stratification tool in identifying patients most and least likely to benefit from ICD therapy, with potential policy implications for ICD coverage.”



**MTWA Non Negative**

**MTWA Negative**

Fig. 1 T. Chow et al (J Am Coll Cardiol 2007;49:50–8)

Studio Multicentrico Italiano ALPHA pubblicato su JACC 2007 (44 allegato.):

Prognostic Value of T-Wave Alternans in Patients With Heart Failure Due to Nonischemic Cardiomyopathy

Results of the ALPHA Study. Jorge A. Salerno-Uriarte, MD,\* Gaetano M. De Ferrari, MD,† Catherine Klersy, MD,‡ Roberto F. E. Pedretti, MD,§ Massimo Tritto, MD, Luciano Sallusti, BS,¶ Luigi Libero, MD,# Giacinto Pettinati, MD,\*\* Giulio Molon, MD,†† Antonio Curnis, MD,‡‡ Eraldo Occhetta, MD,§§ Fabrizio Morandi, MD,\* Paolo Ferrero, MD,# Francesco Accardi, BS,¶ for the ALPHA Study Group Investigators Varese, Pavia, Tradate, Castellanza, Milano, Torino, Casarano, Negrar, Brescia, and Novara, Italy ( J Am Coll Cardiol. 2007;50(19):1896-1904)

*Lo studio italiano sviluppato in 9 Centri Italiani Universitari e Ospedalieri dimostra che in 446 pazienti dilatativi non ischemici con EF<35% (pazienti quindi candidati all’impianto ICD), nei pazienti negativi al test MTWA (circa il 30%) non si sono verificate morti improvvise in 24 mesi nonostante fossero stati impiantati solo 2 ICD in questo gruppo di pazienti.*

Studi sul vantaggio economico dell’uso della Tecnica MTWA (45 allegato):

Cost-Effectiveness of a Microvolt T-Wave Alternans Screening Strategy for Implantable Cardioverter-Defibrillator Placement in the MADIT-II–Eligible Population. Paul S. Chan, MD, Thomas Bigger, MD, et al (J Am Coll Cardiol 2006;48:112–21)

Questo studio molto dettagliato sugli aspetti economici sulla base dei trial come MADIT II e gli studi MTWA su pazienti tipo MADIT II, dimostra che se viene utilizzata la MTWA nella decisione all’impianto si produce un notevole incremento del rapporto costo/beneficio di per ogni anno di vita.

*Studio Italiano con Analisi Economica(46 allegato):*

Cost Effectivness of MTWA in the prognostic stratification of Heart Failure patient. F. Caravati, J.Salerno et al Dipartimento di Cardiologia, UniversitàInsubria-Varese (abstract Venice Arrhythmias 2011).

Lo studio analizza i costi attuali di impianto defibrillatori presso il Dipartimento di Cardiologia dll’Università di Varese nell’anno 2008-2010 e mostra come utilizzando la tecnica MTWA su 125 pazienti si siano risparmiati 1.244.000 Euro quindi circa 10.000 Euro per paziente.

*Primo Studio Italiano pubblicato in Italia sull’ uso clinico del test MTWA nella decisione all’impianto ICD con follow up di 3 anni(47 allegato):*

Qual è il ruolo predittivo dell’alternanza dell’onda T nella prevenzione della morte improvvisa. G. Molon E Barbieri, Divisione Cardiologia Ospedale Negrar-Verona. Cardiology Science 2011

Questo studio presenta i primi risultati italiani dell’uso clinico della MTWA nella decisione all’impianto di ICD. In questo studio in cui viene utilizzato il test MTWA nella decisione all’impianto ICD nei primi due anni non si sono avute morti aritmiche nei pazienti MTWA negativi. L’impianto ICD è avvenuto quasi esclusivamente nei pazienti con MTWA anormale. Lo studio è stato accettato per la pubblicazione su la importante rivista International Journal of Cardiology disponibile on line dal 3 Maggio 2013.

*Ultima Meta Analisi su 16 lavori MTWA pubblicati pubblicata su oltre 5600 pazienti analizzati da da ricercatori italiani.(48 allegato)*

Predictive Value of Microvolt T-Wave Alternans for Cardiac Death or Ventricular Tachyarrhythmic Events in Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy Patients: A Meta-Analysis. L Calò et al. Ann Noninvasive Electrocardiol 2011;16(4):388–402.

Questa Meta Analisi è l’ultima pubblicata nel 2011 e conferma i risultati degli ultimi lavori pubblicati sia nei pazienti ischemici sia in quelli non ischemici approfondendo il ruolo dei betabloccanti e dell’impianto dei defibrillatori.

Conferma ulteriore della sicurezza dell’uso della MTWA in uno studio in cui altre all’analisi di tutti i pazienti con la MTWA, l’ICD viene impiantato in tutti i pazienti per registrare gli eventi con l’ECG intracavitario. (49)

Negative result of microvolt T-wave alternans test is helpful in scheduling the order of cardioverter-defibrillator implantation in primary prevention of sudden cardiac death in individuals with the left ventricular systolic dysfunction Daniłowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, Raczak J, Raczak G. Pol Merkur Lekarski. 2012 Oct;33(196):193-7.

Il lavoro afferma che se la MTWA è negativa è possibile riprogrammare l’ordine di impianto dei defibrillatori, impiantando prima i pazienti con MTWA anomalo in quanto dai tracciati intracardiaci risulta che nei pazienti negativi alla MTWA nessun episodio di Tachicardia Ventricolare o di Fibrillazione Ventricolare è stato registrato (oltre alla morte o morte improvvisa come negli altri studi). Quindi è possibile ritestare con la MTWA dopo 9 mesi il paziente per un ulteriore riprogrammazione dell’impianto.

Studio Multicentrico Prospettico Italiano e Internazionale con uso della MTWA nella decisione all’impianto. Presentato al Heart Rhythm Society (HRS) di Denver - USA 8-11 Maggio 2013.

Poster Presentation at Heart Rhythm 2013, Denver, Colorado, May 8-11, 2013. Faisal Merchant, MD is the Presenting Author for abstract #9754 titled, Microvolt T-wave Alternans Testing And Risk Of Death In Patients With And Without ICDs”. (50)

Lo studio si basa sull’uso clinico della MTWA nella decisione all’impianto ICD effettuato da 8 Centri (5 Italiani: Varese,Verona, Ravenna, Tradate, Roma ed altri in Polonia , Francia, Giappone) coordinato dal Massachusetts General Hospital di Boston-USA . I Centri sono stati selezionati in base all’uso fondamentale (oltre ala EF<40%) della MTWA nella decisione all’impianto ICD. in base ai risultati della MTWA (non impiantati se negativa -40%- o impiantati se anormale ) sono stati analizzati i risultati di oltre 650 pazienti con un follow-up di 2 anni.

**Conclusioni finali:**

**Il presente Health Technology Assessment è stato progettato allo scopo di fornire tutte le più importanti informazioni sulla tecnica di analisi del rischio aritmico / morte improvvisa per la selezione dei pazienti candidati all’impianto dei defibrillatori impiantabili (ICD) chiamato Micro Volt T Wave Alternans con Analisi Spettrale (MTWA). Questo HTA si basa fondamentalmente sul precedente HTA sviluppato da Medicare/CMS nel 2006/2007 in cui Medicare aveva dato l’indicazione dell’uso della MTWA nella selezione dei pazienti candidati all’impianto ICD e il riconoscimento tariffario seguito successivamente anche dal Ministero della Sanità Giapponese nel 2012. Anche le Società Europea e Americane di Cardiologia (2006) hanno raccomandato la MTWA in Classe IIA con livello di evidenza A. Nell’analisi degli studi effettuati dopo il 2006 sono stati valutati principalmente gli studi Italiani per valutare l’impatto della Tecnologia MTWA in Italia specialmente in rapporto alla selezione dei pazienti e alle ricadute economiche a livello Ospedaliero. Da questi studi si ricava che l’uso della MTWA puo’ portare ad una riduzione del numero di impianti ICD del 30-40% senza influire sul rischio del paziente.**

Bibliografia:

1. D. Marangoni, J.Salerno Uriarte. Alternanza dell’ Onda T, un nuovo metodo per l’analisi del rischio di morte improvvisa: caratteristiche tecniche della metodica e revisione dei dati pubblicati. G Ital Aritmol Cardiostim 2000;4:167-174
2. D. Marangoni. T Wave Alternan, a New Arrhythmic Risk Stratification Method: Technical Features and Clinical Experience of a TWA Stress Test System. MASPE Vol 1 N. 2 April-June 1999
3. Rosenbaum DC, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1994;330: 235-241
4. Hohnloser SH Klingenheben T, Zabel M, LiYG, AlbrectP, Cohen RJ. T-wave alternans during execrcise and atrial pacing in humans. J Cardiovasc Electrophysiol 1997;8: 987-993
5. Estes MNA, Michaud G, Zipes DP, Nabil El-Sherif et al. Electrical Alternans during rest and exercise as predictor of vulnerability to ventricular arrhythmias. Am J Cardiolog 1997; 80: 1314-1318
6. Hohnloser SH, Klingenheben T, Li YG, Zabel M, Cohen RJ. T Wave Alternans as a Predictor of Recurrent Ventricular Tachyarrhythmias in ICD Recipients. J Cardiovasc Electrophysiology 1998; 9: 1258-1268
7. Klingenheben, Cohen RJ, Hohnloser S. Predictive Value of T Wave Alternans in patients with Congestive Heart Failure The Lancet Vol 356 August 2000
8. S. Sarzi Braga, R. Tramarin, R.F.E. Pedretti. Significato Prognostico della TWA in Pazienti CHF, Giornale Italiano di Cardiologia May 1999
9. Ikeda T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, Mahito N, Enjoji Y, Abe Ryoji, Sugi K, Yamaguchi T. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000;35 722-30.
10. Adachi K, Ohnishi Y, Shima T, Yamashiro K, Takei A, Tamura N, Yokoyama M. Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1999;34:374-80
11. Hennersdorf MG, Perings C, Niebch V, Vester EG, Strauer B. T Wave Alternans as a Risk Predictor in Patients with Cardiomyopathy and Mild-to-Moderate Heart Failure. PACE 2000; 23: 1386-1391.
12. Gold MG, Bloomfield DM, Anderson KP, Wilbert DJ, El-Sherif N, Estes NAM Groh WJ, Kaufman E, Cohen RJ. A comparison of T Wave Alternans, Signal Averaged ECG, and Electrophysiology Study for Arrhythmia Risk Stratification JACC Vol 36, N. 7, 2000

##### 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/AmericanHeart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients WithVentricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death)Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. ( JACC Vol. 48, No. 5, 2006 Zipes et al. e253 September 5, 2006:e247–e346)

1. Health Technology Assessment MEDICARE-CMS MTWA(Medicare/ CMS Administrative File: CAG #00293) March 21, 2006

**Bibliography MEDICARE:**

1. Adachi K, Ohnishi Y, Yokoyama M. Risk stratification for sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy using microvolt T-wave alternans. Japanese Circulation Journal 2001;65:76-80.
2. Armoundas AA, Tomaselli GF, Esperer HD. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave Alternans. Journal of American College of Cardiology 2002;40(2):207-217.
3. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Parides M, Davidenko J, Kaufman ES, Shinn T, Curtis A, Fontaine J, Holmes D, Russo A, Tang C, Bigger T. 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 Trail (MADIT) II conundrum. Circulation 2004;110(14):1885-89.
4. Cohen RJ. Enhancing specificity without sacrificing sensitivity: Potential benefits of using MTWA testing to risk stratify the MADIT II population. Cardiac Electrophysiology Review 2003;7:438-442.
5. Estes NA, Kaufman ES, Greenburg ML, Rosenbaum DS. A comparison on T-wave alternans, signal averaged electrocardiology and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk. Journal of American College of Cardiology 2000;136(7):2247-2252.
6. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events; A meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology 2005;46(1):75-82.
7. Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, El-Sherif NE, Wilber DJ, Groh WJ, Grimm W, Christ M, Bach J, Müller H, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 2003;108(23):2883-91. Epub 2003 Nov 17.
8. 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;362:125-126.
9. Hohnloser SH, Klingenheben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen R. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. American College of Cardiology 2003;41(12):2220-2224.
10. Hosteler B, Xue J, Young B, Kaiser W, Findeis M, Gutterman D. Detect short run of TWA events with time-domain algorithm. Computers in Cardiology 2005.
11. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. New England Journal of Medicine 2001;345:1473-1482.
12. Ikeda T, Saito H, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, Ohnishi Y, Kasamaki Y, Ozawa Y. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. American Journal of Cardiology 2002;89:79-83.
13. Ikeda T, Sakata T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Abe R, Sugi K, Yamaguchi T. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. Journal of American College of Cardiology 2000;35(3):722-730.
14. Kaiser W, Findeis M, Young BJ. Improving T-wave alternans measurement quality by reducing noise and artifact. Computers in Cardiology 31:445-448.
15. Kitamura H, Ohnishi Y, Okajima K, Ishida A, Galeano EJ, Adachi K, Yokoyama M. Onset heart rate of microvolt Twave alternans provides clinical and prognostic value in non-ischemic dilated cardiomyopathy. Journal of American College of Cardiology 2002;39:295-300.
16. Klingenheben T, Zabel M, D’Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patient with congestive heart failure. Lancet 2000;366:651-652.
17. Kop WJ, Krantz BD, Nearing JS, Gottdiener JF, Quigley M, O’Callahan, DelNegro AA, Friehling P, Karasik, Suchday S. Levine J, Verrier RL. Effects of acute mental stress and exercise on T-wave alternans in patients with implantable cardioverter defibrillators and controls. Circulation 2004;109:1864-1869.
18. Lampert R, Shusterman V, Burg MW, Lee F, Early C, Goldberg A, McPherson CA, Batsford W, Soufer R. Effects of psychologic stress on repolarization and relationship to autonomic and hemodynamic factors. Journal of Electrophysiology 2005;16:372-377.
19. Martinez JP, Olmos S. Methodological principles of T-wave alternans analysis: A framework. IEEE Transaction of Biomedical Engineering 2005;52(4):599-613.
20. Momiyama Y, Hartikainen J, Nagayoshi H, Albrecht P, Kautzner J, Saumarez R, McKenna W, Camm JA. Exercise- Induced T-wave alternans as a marker of high risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Japanese Circulation Journal 1997;61:650-656.
21. Nearing BD, Huang AH, Verrier RL. Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the Twave. Science 1991;252(5004):437-440.
22. Nearing BD, Verrier RL. Modified Moving Average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. Journal of Applied Physiology 2002;92:541-549.
23. Nearing BD, Verrier RL. Progressive increases in complexity of T-wave oscillations herald ischemia-induced ventricular fibrillation. Circulation Research 2002;91:727-732.
24. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. New England Journal of Medicine 1994;330:235-241.
25. Shusterman V, Goldberg A. Tracking repolarization dynamics in real-life data. Journal of Electrocardiology 2004;37(Supplement):180-186).
26. Shusterman V, Goldberg A. Upsurge in T-wave alternans and complex-form repolarization instability precedes the onset of spontaneous ventricular tachyarrhythmias in humans [abstract]. Circulation 2004;110-III-667.
27. Technology Evaluation Center. BCBS Associations. Microvolt T-wave Alternans testing to risk stratify patients being considered for ICD therapy for primary prevention of sudden death. Technology assessment report to BCBS Medical Advisory Panel, October 2005.
28. Verrier, RL, Nearing BD, La Rovere MT, Pinna GD, Mittleman MA, Bigger JT, Schwartz PJ. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T-wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2003;14(7):705-711.
29. Microvolt T-Wave Alternans Identifies Patients With Ischemic Cardiomyopathy Who Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. T Chow et al (J Am Coll Cardiol 2007;49:50–8)
30. Prognostic Value of T-Wave Alternans in Patients With Heart Failure Due to Nonischemic Cardiomyopathy Results of the ALPHA Study. Jorge A. Salerno-Uriarte, MD,\* Gaetano M. De Ferrari, MD,† Catherine Klersy, MD,‡ Roberto F. E. Pedretti, MD,§ Massimo Tritto, MD, Luciano Sallusti, BS,¶ Luigi Libero, MD,# Giacinto Pettinati, MD,\*\* Giulio Molon, MD,†† Antonio Curnis, MD,‡‡ Eraldo Occhetta, MD,§§ Fabrizio Morandi, MD,\* Paolo Ferrero, MD,# Francesco Accardi, BS,¶ for the ALPHA Study Group Investigators Varese, Pavia, Tradate, Castellanza, Milano, Torino, Casarano, Negrar, Brescia, and Novara, Italy ( J Am Coll Cardiol. 2007;50(19):1896-1904
31. Cost-Effectiveness of a Microvolt T-Wave Alternans Screening Strategy for Implantable Cardioverter-Defibrillator Placement in the MADIT-II–Eligible Population. Paul S. Chan, MD, Thomas Bigger, MD, et al (J Am Coll Cardiol 2006;48:112–21)
32. Cost Effectivness of MTWA in the prognostic stratification of Heart Failure patient. F. Caravati, J.Salerno et al Dipartimento di Cardiologia, UniversitàInsubria-Varese (abstract Venice Arrhythmias 2011).
33. Clinical use of microvolt T-wave alternans in patients with depressed left ventricular function eligible for ICD implantation: mortality outcomes after long term follow-up Giulio Molon , Richard J. Cohen and Enrico Barbieri a International Journal of Cardiology available on line May 3,2013
34. Predictive Value of Microvolt T-Wave Alternans for Cardiac Death or Ventricular Tachyarrhythmic Events in Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy Patients: A Meta-Analysis. L Calò et al. Ann Noninvasive Electrocardiol 2011;16(4):388–402.
35. Negative result of microvolt T-wave alternans test is helpful in scheduling the order of cardioverter-defibrillator implantation in primary prevention of sudden cardiac death in individuals with the left ventricular systolic dysfunction Daniłowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, Raczak J, Raczak G. Pol Merkur Lekarski. 2012 Oct;33(196):193-7.
36. Microvolt T-wave Alternans Testing And Risk Of Death In Patients With And Without ICDs Author(s): Faisal M. Merchant, MD, Grzegorz Raczak, MD, PhD, Ludmila Danilowicz-Szymanowicz, MD, Philippe Maury, MD, Giulio Molon, MD, Daniele Marangoni, MSc, Leonardo Calo, MD, Annamaria Martino, MD, Maurizio Piancastelli, MD, Demet Erciyes, MD, Roberto F.E.. Pedretti, MD, Simona Sarzi Braga, MD, Jorge A.. Salerno-Uriarte HRS Journal Supplement May 2013