

PROTOCOLLI DI STUDIO

Recurrent Unexplained Palpitations (RUP) Study: Razionale e Disegno dello Studio

Franco Giada,¹ Antonio Raviele,¹
Paolo Alboni,² Paolo Azzolini,³
Gianluca Botto,⁴ Michele Brignole,⁵
Stefano Favale,⁶ Michele Gulizia,⁷
Carlo Menozzi,⁸ Eraldo Occhetta,⁹
Lucio Santangelo,¹⁰ Massimo Santini,¹¹
Maurizio Santomauro¹²

G Ital Aritmol Cardiol 2001;4:171-179

¹Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Umberto I, Mestre-Venezia

²Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Cento (FE)

³Divisione di Cardiologia, Ospedale Fatebenefratelli, Roma

⁴Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Anna, Como

⁵Sezione di Aritmologia, Ospedali Riuniti, Lavagna (GE)

⁶Sezione di Aritmologia, Università degli Studi, Bari

⁷Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale S. Luigi-S. Currò, Catania

⁸Dipartimento di Cardiologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

⁹Divisione Clinicizzata di Cardiologia, Ospedale Maggiore della Carità, Novara

¹⁰Dipartimento di Cardiologia, Università Federico II, Napoli

¹¹Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Filippo Neri, Roma

¹²Università Federico II, Napoli

In questo lavoro verranno presentati il razionale, gli scopi e il disegno di un trial clinico multicentrico, prospettico e randomizzato – the Recurrent Unexplained Palpitations (RUP) study – volto a valutare la resa diagnostica e il rapporto costo/efficacia del loop recorder impiantabile nei pazienti con palpitazione d'origine sconosciuta.

Razionale dello studio

Aspetti clinici delle palpitazioni. Le palpitazioni, definite come la sensazione spiacevole di consapevolezza del battito cardiaco, sono un sintomo molto frequente nella popolazione generale e in particolare nei pazienti cardiopatici.^{1,2} Esse possono essere causate da una molteplicità di anomalie del ritmo cardiaco sia a significato benigno, quali battiti ectopici sopraventricolari e ventricolari, sia a significato prognostico sfavorevole, quali bradicardia severa, blocchi di conduzione atrioventricolare e tachicardia ventricolare. Spesso le palpitazioni possono anche non essere dovute a veri e propri disturbi del ritmo cardiaco, ma essere invece provocate da episodi di tachicardia sinusale di diversa origine (disturbi psichici, emozioni, sforzi fisici, assunzione di caffè o nicotina, farmaci, stati anemici, iperfunzionalità tiroidea, ecc.).³

Sebbene in genere la mortalità associata alle palpitazioni sia piuttosto bassa, attorno all'1% per anno,³ nei pazienti con cardiopatia strutturale, familiarità positiva per morte improvvisa e/o cardiopatie aritmogene, oppure con sintomi associati (dispnea, sincope, pre-sincope, vertigini, astenia, sudorazione profusa e dolore toracico), le palpitazioni possono essere indicatori di eventi aritmici maggiori, con diretta influenza sulla prognosi.¹ Nei pazienti non cardiopatici o con cardiopatia lieve, invece, le palpitazioni sono in genere meno significative sul piano clinico. Tuttavia, quest'ultimo gruppo di pazienti può anche avere aritmie clinicamente importanti e suscettibili di idonea terapia come la fibrillazione atriale, il flutter atriale, le tachicardie reciprocani e i battiti ectopici ventricolari frequenti. Inoltre, come risulta da alcuni dati recentemente pubblicati da Krahn et al.,⁴ nei pazienti con sincope d'origine sconosciuta sottoposti a impianto di loop recorder, le variabili cliniche (età, presenza di cardiopatia) non sem-

pre sono in grado di discriminare completamente i pazienti che durante il follow-up svilupperanno disturbi aritmici a significato prognostico sfavorevole.

Infine, a prescindere dalla gravità delle aritmie responsabili, palpitazioni ricorrenti e durature possono risultare molto fastidiose per il paziente, determinare uno scadimento significativo della qualità di vita, associarsi a stati d'ansia e richiedere continui ricorsi alle strutture sanitarie d'emergenza.³

Indagini diagnostiche nei pazienti con palpitazioni.

Da quanto detto, nell'approccio diagnostico al paziente con palpitazioni risulta fondamentale valutare la presenza o meno di una cardiopatia strutturale e/o di una malattia cardiaca a rischio aritmico. In tutti i soggetti con palpitazioni sono quindi raccomandati, come esami di primo livello, un'anamnesi accurata, un attento esame obiettivo e un ECG a 12 derivazioni di base e, se possibile, durante un episodio di palpitazione. La necessità d'altre indagini (ecocardiogramma, test ergometrico, studio coronarografico, ecc.) dipenderà dalla natura della cardiopatia sospettata o accertata. Infine, in alcune situazioni particolari, potrà anche risultare utile l'esecuzione di alcuni esami ematochimici mirati, quali l'emocromo, la funzionalità tiroidea, la ionemia, la glicemia, ecc.⁵

Le indagini di primo livello permettono, in una buona parte dei pazienti, di formulare una diagnosi definitiva della causa delle palpitazioni, o almeno di escludere con ragionevole certezza la presenza di disturbi aritmici maggiori.³ Infatti, nei soggetti senza cardiopatia significativa e con palpitazioni isolate, non sostenute e ben sopportate dal punto di vista emodinamico, nel caso gli esami di primo livello risultino non sufficienti per giungere a una diagnosi definitiva, non sono generalmente necessari ulteriori approfondimenti. Bisogna però ricordare che la mancanza di una registrazione elettrocardiografica durante l'episodio di palpitazione permette di formulare solo una diagnosi presuntiva della causa della palpitazione stessa. Non è raro, infatti, trovare pazienti con palpitazioni dovute a un'aritmia cardiaca etichettati come soggetti con disturbi di tipo psichiatrico e messi in trattamento con ansiolitici.⁶

Nei casi invece di palpitazioni recidivanti, sostenute, mal sopportate e con sintomi associati, oppure di palpitazioni in pazienti con cardiopatia, sono indicati

accertamenti diagnostici di secondo livello, a partire dai test non invasivi (Holter, test ergometrico, event recorder e loop recorder esterni), sino ai test semi-invasivi e invasivi (studio elettrofisiologico transesofageo ed endocavitario).¹ A volte, però, nonostante una valutazione strumentale estensiva, costosa e "time-consuming", la causa delle palpitazioni rimane ancora d'origine indeterminata, lasciando il paziente in apprensione e il medico con un significativo dubbio diagnostico. Nello studio di Weber e Kapoor³ in oltre il 16% dei pazienti l'eziologia delle palpitazioni è rimasta d'origine sconosciuta. Infatti, soprattutto nei pazienti con palpitazioni non particolarmente frequenti, le indagini attualmente a nostra disposizione hanno dimostrato un valore diagnostico piuttosto variabile.

ECG. La registrazione elettrocardiografica a 12 derivazioni in corso di sintomatologia spontanea rappresenta il gold standard per la valutazione diagnostica delle palpitazioni. Infatti, la registrazione elettrocardiografica permette di valutare se la palpitazione sia associata o meno a un disturbo del ritmo cardiaco e di giungere, inoltre, nella maggioranza dei casi, a una diagnosi corretta dell'aritmia responsabile.^{2,3} La registrazione elettrocardiografica durante un episodio di palpitazione necessita però di alcune condizioni non sempre presenti nella normale attività clinica: la palpitazione deve essere di durata tale da permettere al paziente di recarsi al più vicino Pronto Soccorso mentre la sintomatologia è ancora in corso (in genere la palpitazione deve durare almeno un'ora); la palpitazione non deve associarsi ad altra sintomatologia (sincope, presincope, astenia, ecc.) in grado di impedire al paziente il ricorso alle strutture d'emergenza; devono essere presenti condizioni logistiche tali da consentire al paziente di giungere in tempo utile al Pronto Soccorso. Per tutti questi motivi, molto spesso non è facile ottenere una registrazione elettrocardiografica durante la palpitazione e si rende necessario il ricorso a tecniche di registrazione elettrocardiografica prolungata e/o a indagini di tipo provocativo.

Naturalmente, l'ECG offre preziose informazioni anche quando eseguito al di fuori della crisi di cardiopalmo, soprattutto per quanto riguarda la presenza di cardiopatia o di disturbi dell'eccitoconduzione. L'ECG di base deve perciò far parte integrante degli esami di primo livello da eseguire nei pazienti con palpitazioni.

ECG dinamico secondo Holter. Tale indagine ha dimostrato, nei pazienti con palpitazioni d'origine sconosciuta, un potere diagnostico piuttosto basso, pari al 33-35%.⁷ In una metanalisi di 7 studi, condotti in pazienti con sincope e/o palpitazioni di origine sconosciuta, il potere diagnostico dell'Holter è risultato solo del 22%.⁸

Il monitoraggio Holter ha i seguenti limiti: il periodo di monitoraggio si limita a 24-48 ore; le dimensioni del dispositivo possono impedire al paziente alcune attività (ad es., l'esercizio fisico), che possono costituire trigger fondamentali per l'insorgenza di varie aritmie; la correlazione tra i sintomi e le aritmie registrate si basa prevalentemente sul diario clinico, che sovente non viene adeguatamente compilato. L'Holter risulta utile, pertanto, nel caso di sintomi a frequenza quotidiana e nei pazienti che non sono in grado di attivare un dispositivo per la registrazione prolungata.

Event recorder. Questi dispositivi vengono applicati dal paziente stesso sulla pelle al momento dei sintomi e forniscono una traccia elettrocardiografica prospettica a 1 derivazione della durata di alcuni secondi. Gli event recorder hanno i seguenti limiti: non permettono la rilevazione di eventi aritmici di breve durata; non evidenziano l'insorgenza dell'aritmia che spesso risulta fondamentale per una diagnosi corretta; per problemi tecnici, spesso la traccia elettrocardiografica risulta non interpretabile; i pazienti anziani, quelli gravemente ammalati e i bambini hanno difficoltà a utilizzare correttamente tali dispositivi. Infatti, solo il 30% circa dei pazienti risulta idoneo a utilizzare un event recorder.⁹ Pertanto, questi dispositivi risultano utili nel caso di palpitazioni poco frequenti, di durata abbastanza prolungata e non accompagnate a compromissione emodinamica in grado di impedirne l'utilizzo. Inoltre, per un loro impiego corretto, è basilare la capacità da parte del paziente di attivare in modo corretto il dispositivo. La durata ottimale d'impiego degli event recorder si colloca in genere tra le 4 e le 5 settimane.^{10,11}

Loop recorder esterno. Questi registratori esterni vengono collegati al paziente in modo continuativo tramite degli elettrodi cutanei. Dotati di memoria "loop", essi permettono una registrazione elettrocardiografica a 1 derivazione per alcuni minuti prima e alcuni minuti dopo la loro attivazione, eseguita dal paziente stesso mediante uno specifico pulsante all'insorgenza dei sin-

tomi. Le registrazioni effettuate possono essere successivamente trasmesse tramite telefono al centro medico di riferimento. I dispositivi di ultima generazione hanno anche la capacità di effettuare registrazioni di eventi aritmici in modo automatico. La durata ottimale del monitoraggio con i loop recorder esterni varia tra le 2 e le 4 settimane.¹² Questi dispositivi, pertanto, sono indicati nel caso di palpitazioni di breve durata e associate a compromissione emodinamica. I loop recorder esterni hanno dimostrato, nello studio delle palpitazioni d'origine sconosciuta, una resa diagnostica pari al 66-73%.⁷

I loop recorder esterni hanno i seguenti limiti: possibilità di effettuare monitoraggi che non superano le 3-4 settimane (in questo periodo solo il 60-70% circa dei pazienti con palpitazioni di origine indeterminata ha un evento clinico);^{10,13-15} necessità di continua manutenzione da parte del paziente e/o dell'operatore (cambio giornaliero degli elettrodi e cambio ogni 2-3 giorni delle batterie); ingombro e scomodità (nel 20% circa dei pazienti la compliance non è adeguata);¹⁶ frequenti problemi tecnici con impossibilità di una traccia elettrocardiografica leggibile (il 30% circa degli eventi clinici non viene correttamente registrato);¹⁶ reazioni cutanee allergiche agli elettrodi.

Studio elettrofisiologico (SEF). Questa indagine di tipo provocativo, oltre alle caratteristiche d'essere costosa, semi-invasiva o invasiva, ha il limite della bassa sensibilità nelle palpitazioni d'origine sconosciuta^{5,8,17-19} e della non provata corrispondenza tra l'aritmia indotta e l'aritmia responsabile della sintomatologia clinica dei pazienti. Infatti, la positività del SEF svela solamente la presenza di un substrato patologico, possibile causa della palpitazione. Risulta pertanto fondamentale verificare l'associazione tra l'aritmia provocata e la riproduzione della sintomatologia spontanea del paziente. Il SEF consente però, nell'ambito della stessa seduta, non solo di formulare una diagnosi accurata del tipo di aritmia responsabile della palpitazione, ma anche l'eventuale trattamento ablativo dell'aritmia stessa.

Lo studio elettrofisiologico è indicato nei pazienti, cardiopatici o non, con palpitazioni sostenute e compromissione emodinamica, oppure con documentazione, da parte di persona competente, di una frequenza cardiaca elevata al polso.¹⁷ In questi casi il SEF deve essere eseguito con metodica endocavitaria e dovrebbe precedere l'impiego degli event o loop recorder esterni.

Il SEF viene anche utilizzato nello studio dei pazienti, cardiopatici o non, che descrivono episodi di cardiopalmo clinicamente significativo di sospetta origine cardiaca.¹⁷ Nei pazienti non cardiopatici o con cardiopatia non significativa, il SEF dovrebbe seguire l'impiego degli event o loop recorder esterni e potrebbe essere eseguito solo con metodica transesofagea.

Loop recorder impiantabile (ILR). Questi dispositivi, delle dimensioni simili a quelle di un pace-maker, vengono impiantati sottocute nella regione precordiale. L'ILR è dotato di memoria "loop" e, una volta attivato dal paziente tramite un magnete, mantiene in memoria una traccia elettrocardiografica a 1 derivazione, sia retrospettiva sia prospettica, della durata di vari minuti. Questi dispositivi sono anche in grado di effettuare registrazioni di eventi aritmici in modo automatico. Gli ILR hanno la possibilità di effettuare monitoraggi della durata sino a 18 mesi e, una volta fatta la diagnosi o quando la batteria è esaurita, vengono espianati.

Gli ILR hanno i seguenti limiti: invasività, costo elevato, possibilità di complicazioni locali a livello della tasca cutanea dove vengono posizionati.

Questi dispositivi sono attualmente indicati nello studio di pazienti con sintomi transitori poco frequenti e poco "complianti" con gli altri dispositivi di registrazione elettrocardiografica prolungata.²⁰ Recentemente, la FDA americana ha approvato le seguenti indicazioni per l'utilizzo dell'ILR: pazienti con sindromi cliniche o situazioni ad aumentato rischio aritmico; pazienti con sintomi transitori che possono suggerire un disturbo del ritmo cardiaco. Questi dispositivi sono stati impiegati con successo nello studio delle sincopi,⁴ dimostrando un miglior rapporto costo/beneficio rispetto ai test convenzionali^{21,22} e potrebbero risultare utili anche nello studio delle palpitazioni d'origine sconosciuta.^{5,20,23}

Scopi dello studio

Scopo principale dello studio è valutare la resa diagnostica e il rapporto costo/efficacia dell'ILR nei pazienti con palpitazioni d'origine sconosciuta. A tal fine la resa diagnostica dell'ILR verrà confrontata con quella della strategia diagnostica tradizionale.

Scopi secondari dello studio sono: valutare la corri-

spondenza tra le aritmie considerate non diagnostiche indotte allo studio elettrofisiologico e le aritmie spontanee dei pazienti tramite ILR; valutare il possibile effetto placebo dell'ILR; valutare il grado di accettabilità da parte del paziente delle due strategie diagnostiche oggetto di studio; valutare l'efficacia delle attivazioni dell'ILR e dell'event recorder o loop recorder esterno; valutare le eventuali aritmie asintomatiche verificatesi durante lo studio.

Disegno dello studio

I pazienti che soddisfano i criteri di arruolamento verranno sottoposti alle seguenti indagini di primo livello: storia clinica, esame obiettivo, ECG a 12 derivazioni, Holter delle 24 ore, ecocardiogramma e/o test ergometrico e/o esami ematochimici (T3, T4, TSH, emocromo, ionemia, glicemia). La necessità d'ulteriori accertamenti (studio emodinamico e/o altri esami) dipenderà dalla tipologia delle palpitazioni e dalla natura della cardiopatia sospettata o accertata. Se tali indagini non chiariranno la genesi delle palpitazioni, i pazienti entreranno nello studio e verranno randomizzati alla strategia diagnostica convenzionale, oppure a impianto di ILR (Figura 1).

La strategia diagnostica convenzionale prevede l'esecuzione del seguente pattern diagnostico: event recorder o loop recorder esterno. Solo in caso di mancata diagnosi verrà eseguito uno SEF (transesofageo o endocavitario in base alla pratica clinica abitualmente seguita dal Ricercatore).

I pazienti randomizzati a strategia diagnostica convenzionale che non siano giunti a una diagnosi verranno sottoposti, a giudizio del Ricercatore, a impianto di ILR. Viceversa, i pazienti randomizzati a ILR che non siano giunti a una diagnosi verranno sottoposti, a giudizio del Ricercatore, a SEF.

I pazienti arruolati verranno seguiti clinicamente sino alla fine del follow-up, oppure sino al primo accertamento diagnostico della palpitazione. Alla fine del follow-up, oppure dopo il primo accertamento diagnostico, il paziente uscirà dallo studio e l'ILR potrà essere, su parere del Ricercatore, espianato oppure lasciato in sede sino all'esaurimento della batteria.

Definizione. La palpitazione è definita come la sen-

sazione spiacevole di consapevolezza del battito cardiaco. Nel presente studio verranno prese in considerazione solo le palpitazioni sostenute (>1 minuto) di tipo tachicardico.

Criteri d'inclusione. È necessaria la presenza contemporanea di entrambi i seguenti criteri:

1. *pazienti con palpitazioni rimaste di origine sconosciuta dopo l'esecuzione delle indagini diagnostiche di primo livello: anamnesi, visita clinica, ECG, Holter, ecocardiogramma e/o test ergometrico e/o esami ematochimici;*

2. *pazienti senza cardiopatia strutturale o con cardiopatia strutturale lieve e palpitazioni relativamente frequenti (≥ 3 nell'ultimo anno e ≤ 3 al mese): pazienti con palpitazioni associate a malessere generale, dispnea, vertigini, astenia, dolore toracico, sudorazione profusa, offuscamento del visus, scadimento della qualità di vita e stato ansioso; pazienti con palpitazioni verificatesi in circostanze potenzialmente a rischio (guida di autoveicoli, ecc.); pazienti con palpitazioni e familiarità positiva per morte improvvisa o per patologie aritmogene ereditarie quali cardiomiopatia ipertro-*

FLOW-CHART DIAGNOSTICA

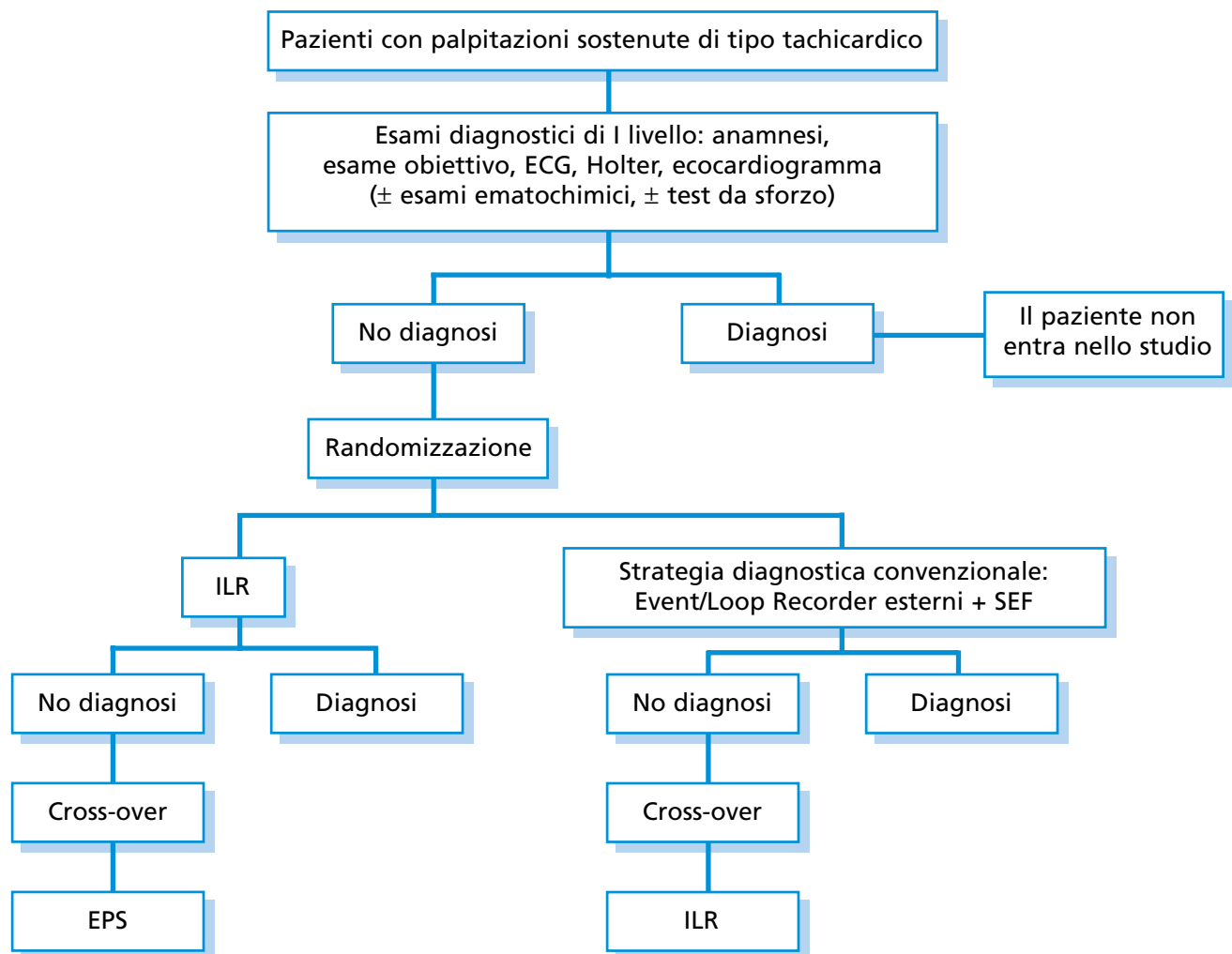


FIGURA 1

fica, displasia aritmogena del ventricolo destro, sindrome da QT lungo e sindrome di Brugada.

Criteri d'esclusione. Saranno esclusi dallo studio i pazienti con le seguenti caratteristiche: cardiopatia ischemica e non con significativa depressione della funzione di pompa ($FE \leq 40\%$); sindrome di Wolff-Parkinson-White; sindrome di Brugada; sindrome da QT lungo; cardiomiopatia ipertrofica; displasia aritmogena del ventricolo destro; palpitazioni da causa nota; pazienti con aspettativa di vita inferiore a 1 anno per la presenza di gravi malattie concomitanti; pazienti giudicati incapaci di eseguire un'attivazione manuale dei sistemi di registrazione elettrocardiografica prolungata; pazienti con evidenti disturbi psichici.

Metodi

Holter, event recorder, loop recorder esterno e ILR. Queste indagini di registrazione elettrocardiografica prolungata verranno eseguite secondo la metodologia standardizzata.^{1,6,9,14,16,17} Il monitoraggio Holter dovrà essere di durata non inferiore a 24 ore. La durata del monitoraggio con event recorder o loop recorder esterno dovrà essere almeno di 4 settimane.^{9,14} Il monitoraggio con ILR dovrà estendersi sino alla fine del follow-up. Il paziente, assieme a un familiare, verrà adeguatamente istruito sull'uso di tali dispositivi. Le presenti indagini verranno considerate diagnostiche solo quando sarà possibile stabilire una correlazione certa tra le palpitazioni e una registrazione elettrocardiografica interpretabile. Quindi, nei pazienti che durante il monitoraggio elettrocardiografico prolungato non svilupperanno la sintomatologia clinica, queste indagini verranno considerate non diagnostiche. L'Holter e l'ILR verranno considerati altamente suggestivi per una diagnosi anche nel caso di registrazione di eventi aritmici maggiori asintomatici, quali tachicardie sopraventricolari sostenute (>1 minuto) e tachicardie ventricolari >10 battiti. In questo caso, però, il paziente continuerà comunque lo studio.

Programmazione dell'ILR. Inizialmente è consigliata la seguente programmazione del dispositivo: 3 eventi paziente più 5 eventi con attivazione automatica; 42 minuti di memoria; ultimi 5 eventi con attivazione automatica. I parametri d'attivazione automatica verranno

programmati in base alle caratteristiche cliniche del paziente.

Studio elettrofisiologico. Verrà eseguito con metodologia standard lo SEF transesofageo (a riposo e durante sforzo) o lo SEF endocavitario (anche con l'utilizzo di stress farmacologici quali isoproterenolo e atropina, se necessario), con protocolli di stimolazione non aggressivi.¹⁷

Lo SEF verrà considerato diagnostico in caso d'induzione di qualsiasi tachicardia, con riproduzione della sintomatologia spontanea, oppure nel caso di induzione di tachicardie sopraventricolari di durata >1 minuto, oppure di tachicardie ventricolari >30 secondi o che richiedano un'interruzione urgente, anche senza riproduzione della sintomatologia spontanea. Lo SEF verrà considerato negativo nel caso di mancata induzione delle sopra citate tachicardie.

Follow-up. Non sono permesse terapie specifiche per le palpitazioni. La durata del follow-up sarà da un minimo di 3 mesi a un massimo di 18 mesi, corrispondente alla durata presunta della batteria dell'ILR. Una settimana dopo l'impianto dell'ILR, si consiglia di verificare la traccia elettrocardiografica per eventuali modifiche del guadagno e controllare la programmazione del dispositivo, per il rischio d'attivazioni automatiche improprie, con saturazione della memoria disponibile.

L'event recorder, il loop recorder esterno e l'ILR verranno interrogati nel più breve tempo possibile (entro 3 giorni) dopo ogni attivazione da parte del paziente. Sono previste, inoltre, visite periodiche trimestrali con interrogazione dell'ILR, al fine di valutare la funzione di attivazione automatica del device.

Valutazione della qualità di vita (QOL). La QOL verrà valutata prima dell'arruolamento, dopo 1 mese e al momento di uscita del paziente dallo studio, mediante il questionario SF36.^{24,25}

Valutazione del rapporto costo/efficacia. L'indagine si pone l'obiettivo di effettuare una valutazione economica, secondo i principi dell'Activity Based Costing (ABC), per arrivare a determinare un rapporto incrementale di tipo (Ca-Cb)/(Ea-Eb). Al numeratore verrà posta la differenza tra i costi ospedalieri generati dai pazienti sottoposti a iter diagnostico convenzionale (SEF endocavitario/transesofageo, event recorder, loop recorder esterno, ILR come ultima possibilità) e i costi

relativi all'impianto del solo ILR, mentre al denominatore verrà posta la differenza tra l'efficacia relativa ai due bracci, misurata in termini di diagnosi ottenute. Lo scopo è quello di calcolare il costo pieno ospedaliero per paziente diagnosticato con l'iter diagnostico tradizionale e con il loop recorder impiantabile. Gli item economici che verranno presi in considerazione sono: giornate di ricovero e/o di day hospital necessarie all'esecuzione delle diverse indagini diagnostiche; personale impiegato; materiale utilizzato; impiego della sala di elettrofisiologia.

Analisi dei dati

Endpoint primario. L'endpoint primario dello studio sarà il primo accertamento diagnostico della palpitazione. Il numero di pazienti che giungeranno a una diagnosi definitiva della causa delle loro palpitazioni costituirà il parametro utilizzato per valutare l'endpoint primario.

Endpoint secondari. La valutazione della corrispondenza tra le aritmie non diagnostiche indotte allo studio elettrofisiologico e le aritmie spontanee dei pazienti verrà eseguita utilizzando le informazioni derivate dal monitoraggio con l'ILR.

La valutazione di un possibile effetto placebo delle due strategie diagnostiche verrà eseguita confrontando la frequenza degli episodi di palpitazione prima dell'arruolamento e durante il follow-up.

Il grado di accettabilità da parte del paziente delle due strategie diagnostiche oggetto di studio verrà valutato confrontando le possibili complicanze delle due strategie, le eventuali modificazioni della QOL associate e mediante uno specifico questionario.

L'efficacia delle attivazioni dell'ILR verrà valutata confrontando il numero di episodi di palpitazione con mancata attivazione o con attivazione non efficace dell'ILR, con quelli dell'event recorder o del loop recorder esterno.

La valutazione delle aritmie asintomatiche verrà eseguita mediante le registrazioni automatiche dell'ILR.

Pazienti esaminati ma non arruolati per lo studio. Ogni Ricercatore registrerà il numero di pazienti con i criteri d'inclusione esaminati ma non arruolati per lo studio. Tale registro conterrà i dati anagrafici e clinici

dei pazienti esaminati per le palpitazioni e la ragione della mancata partecipazione allo studio (non eleggibilità, rifiuto o altro).

Bibliografia

1. Zimetbaum P, Josephson ME. Evaluation of patients with palpitations. *New Engl J Med* 1998;338:1369-1373.
2. Brugada P, Gursoy S, Brugada J, Andriess E. Investigation of palpitations. *Lancet* 1993;341:1254-1258.
3. Weber BE, Kapoor WH. Evaluations and outcomes of patients with palpitations. *Am J Med* 1996;100:138-148.
4. Krahn AD, Klein GJ, Raymond Y, Norris C. Final results from a pilot study with an implantable loop recorder to determine the etiology of syncope in patients with negative noninvasive and invasive testing. *Am J Cardiol* 1998;82:117-119.
5. Zipes DP, Miles WM, Klein LS. Assessment of patient with cardiac arrhythmia. In: Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia, WB Saunders, 1995;1009-1012.
6. Lessmeier TJ, Gamperling D, Johnson-Liddon V, et al. Unrecognized paroxysmal supraventricular tachycardia: potential for misdiagnosis as panic disorders. *Arch Intern Med* 1997;157:537-543.
7. Zimetbaum PJ, Josephson ME. The evolving role of ambulatory arrhythmia monitoring in general practice. *Ann Intern Med* 1999;150:848-856.
8. DiMarco JP, Philbrick JT. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. *Ann Intern Med* 1990;113:53-68.
9. Kinlay S, Leitch JW, Neil A, Chapman BL, Hardy DB, Fletcher PJ. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations. *Ann Intern Med* 1996;124:16-20.
10. Fogel RI, Evans JJ, Prystowsky EN. Utility and cost of event recorders in the diagnosis of palpitations, presyncope, and syncope. *Am J Cardiol* 1997;79:207-208.
11. Reiffel JA, Schulhof E, Joseph B, Severance E, Wyndus P, McNamara A. Optimum duration of transtelephonic ECG monitoring when used for transient symptomatic event detection. *J Electrocardiol* 1991;24:165-168.
12. Zimetbaum PJ, Kim KY, Josephson ME, Goldberger AL, Cohen DJ. Diagnostic yield and optimal duration of continuous-loop event monitoring for the diagnosis of palpitations. *Ann Intern Med* 1998;28:890-895.
13. Brown AP, Dawkins KD, Davies JG. Detection of arrhythmias: use of a patient-activated ambulatory electrocardiogram device with a solid-state memory loop. *Br Heart J* 1987;58:251-253.
14. Zimetbaum P, Kim KY, Ho KKL, Zebeda J, Josephson ME, Goldberger AL. Utility of patient-activated cardiac event recorders in general clinical practice. *Am J Cardiol* 1997;79:371-372.
15. Antman EM, Ludmer PL, McGowan N, Bosak Fredman PL. Transtelephonic electrocardiographic transmission for management of cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 1988;58:1021-1024.
16. Linzer M, Pritchett ELC, Pontinen M, McCarthy E, Divine GW. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic re-

- orders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990;66:214-219.
17. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on clinical intracardiac electrophysiologic and catheter ablation procedures). *JACC* 1995;26:555-573.
 18. Ross DL, Farre J, Bar FWHM, Vanagt EJ, Dassen WRM, Wiener I, Wellens HJJ. Comprehensive clinical electrophysiologic studies in the investigation of documented or suspected tachycardias. *Circulation* 1980;61:1010-1016.
 19. Bonso A, Delise P, Corò L, Caprioglio F, Millosevich P, Turiano G, Gasparini G, Di Pede F, Raviele A, Piccolo E. Palpitazioni d'origine sconosciuta: qual è l'utilità della stimolazione atriale transesofagea? In: Piccolo E, Raviele A (eds): *Aritmie Cardiache*. Torino, Centro Scietifico Editore, 1991;229-236.
 20. Guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography). *Circulation* 1999;100:886-893.
 21. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Manda V. The high cost of syncope: cost implications of a new insertable loop recorder in the investigation of recurrent syncope. *Am Heart J* 1999;137:870-877.
 22. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104(1):46-56.
 23. Waktare JEP, Camm AJ. Holter and event recordings for arrhythmia detection. In: Zareba W, Maison-Blanche P, Locati EH (eds): *Noninvasive electrocardiology in clinical practice*. Armonk, NY, Futura Publishing Company, 2001;3-30.
 24. Ware JE, Sherbourne CD. The RAND 36 Short-Form Health Survey: I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-481.
 25. Mc-Horney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-263.

Indirizzo per la corrispondenza

Franco Giada
Dipartimento di Cardiologia
Ospedale Umberto I
Via Circonvallazione, 50
30170 Mestre-Venezia
Tel 041/2607201
Fax 041/2607235
E-mail: francogiada@hotmail.com

APPENDICE

ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

Lo studio sarà condotto in alcuni centri clinici italiani sotto l'egida dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC) e con la collaborazione della Medtronic Italia S.p.A.

Al fine di assicurare un ottimale svolgimento dello studio, sarà operativo lo Steering Committee, composto dai principali Ricercatori dello studio.

Steering committee. Giada Franco, Raviele Antonio, Alboni Paolo, Azzolini Paolo, Botto Gianluca, Brignole Michele, Favale Stefano, Michele Gulizia, Menozzi Carlo, Occhetta Eraldo, Santangelo Lucio, Santini Massimo, Santomauro Maurizio.

PUBLICATION POLICY

Publication Committee

Composizione:

Gli Investigatori che hanno progettato lo studio, quelli che contribuiranno alla stesura del testo e i primi cinque Investigatori con il maggior numero di pazienti arruolati, aventi dati accurati.

Responsabilità:

- Stesura di manoscritti sui dati provenienti dall'intero database (dati globali) per pubblicazioni e/o presentazioni (ad es., in occasione di scadenze congressuali).
- Analisi ad interim e finale dei dati.
- Verifica di richieste di pubblicazioni sui dati globali da parte di altri Investigatori.

Database

Proprietario:

Tutti gli Investigatori.

Accessibilità:

Dati globali: tutti gli Investigatori possono accedervi dietro approvazione del Publication Committee.

Dati individuali: ciascun Investigatore ha accesso ai propri dati.

DATI INDIVIDUALI

Tutti i congressi:

- Le pubblicazioni su dati relativi a un gruppo di centri sono ammesse solo dopo il primo manoscritto o la prima comunicazione.
- Ciascun Investigatore può pubblicare o presentare i propri dati su base individuale in congressi internazionali/nazionali/regionali.
- Alcuni Investigatori possono accordarsi per pubblicare o presentare insieme i propri dati.
- Gli Investigatori devono informare il Clinical Study Manager relativamente a loro manoscritti o presentazioni tratti dal database dello studio.

Dati globali

Congressi internazionali e nazionali:

- Abstract: se possibile deve includere i nomi di tutti gli Investigatori; altrimenti, i nomi dei membri del Publication Committee e la frase "on behalf of the RUP Investigators".
- Poster: deve contenere i nomi di tutti gli Investigatori.
- Presentazione orale: deve includere una diapositiva con i nomi di tutti gli Investigatori.
- Articolo: se possibile, deve riportare i nomi di tutti gli Investigatori dopo il titolo; altrimenti, i nomi dei membri del Publication Committee e la frase "on behalf of the RUP Investigators": in tal caso i nomi di tutti gli Investigatori verranno riportati in Appendice.

Congressi regionali:

Abstract/Poster/Presentazione orale: l'Investigatore della regione in questione può essere il primo autore a patto che:

- il Publication Committee sia d'accordo;
- i dati globali siano già stati presentati a congressi internazionali/nazionali;
- egli presenti una diapositiva con i nomi di tutti gli Investigatori.

Obiettivi secondari – Risultati di sottoprogetti – Analisi su aspetti specifici

- Gli Investigatori interessati ad analisi specifiche sui dati globali possono indirizzare una richiesta al Publication Committee.
- Gli Investigatori che promuovono analisi specifiche o sottoprogetti di studio faranno parte della lista degli Autori insieme al Publication Committee, comparando come primi nomi nel lavoro.
- Il Publication Committee può proporre ad alcuni Investigatori esperti/interessati la stesura di un manoscritto sugli obiettivi secondari e/o sui risultati derivanti da analisi specifiche.