- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.222.12 Thu, 25 Apr 2024, 04:29:17

PROTOCOLLI DI STUDIO

Studio internazionale sulla sincope ad eziologia non nota (ISSUE 2)

La gestione del paziente con sincope neuromediata di origine certa o sospetta dopo valutazione iniziale. Razionale e disegno dello studio

Lo Steering Committee dello studio ISSUE 2

G Ital Aritmol Cardiostim 2003;1:23-28

Riassunto

Disegno dello studio. Studio multicentrico, prospettico, osservazionale.

Scopi. Scopi principali sono la valutazione del loop recorder impiantabile (ILR) nello studio del meccanismo della sincope e la verifica dell'efficacia della terapia basata sui dati dell'ILR in caso di recidive di sincope.

Criteri di inclusione. Sono arruolati i pazienti che rispondono ai seguenti criteri: sincope neuromediata sospetta o certa in base alla valutazione iniziale, ≥3 episodi di sincope negli ultimi 2 anni, presentazione clinica severa della sincope tale da richiedere l'inizio di un trattamento a giudizio del medico investigatore, età oltre i 30 anni.

Criteri di esclusione. Sono esclusi i pazienti con una o più delle seguenti caratteristiche: sindrome del seno carotideo, malattia cardiaca sospetta o certa, alta probabilità di sincope cardiaca, ipotensione ortostatica sintomatica diagnosticata con misurazione della pressione arteriosa in ortostatismo, perdita di conoscenza diversa dalla sincope (ad es. epilessia, disturbi psichiatrici, metabolici, attacco ischemico transitorio, drop-attack, intossicazione, catalessia), sindrome da furto.

Campione dello studio e durata. Sarà arruolato un minimo di 400 pazienti in un periodo di 3 anni.

Parole chiave: sincope, sincope neuromediata, monitoraggio elettrocardiografico, loop recorder impiantabile.

Introduzione

Lo studio sulla sincope ad eziologia non nota (ISSUE), pubblicato di recente, si è focalizzato sul meccanismo della sincope spontanea nei pazienti con sincope tilt-positiva e in quelli con probabile sincope neuromediata e tilt negativo, la cosiddetta "sincope isolata", così definita per la negatività degli esami diagnostici e per l'assenza di severa patologia cardiaca.[1] I pazienti sono stati sottoposti all'impianto di un loop recorder e in circa i tre quarti di quelli che avevano avuto una recidiva sincopale si è documentata bradicardia o asistolia. Questo dato era largamente inatteso visto che l'esperienza derivata dal tilt test e i dati fisiopatologici suggerivano che una componente vasodepressiva fos-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.222.12 Thu, 25 Apr 2024, 04:29:17

se preponderante nella genesi della sincope neuromediata. Pertanto, la correlazione tra la risposta cardiovascolare osservata durante il tilt test e il meccanismo della sincope spontanea appariva debole. I risultati dello studio ISSUE hanno fornito una spiegazione della miglior efficacia, rispetto a quella attesa, della terapia con pacemaker nei pazienti con sincope tilt-positiva, come evidenziato in tre recenti studi clinici controllati: il VPS,[2] il VASIS[3] e il SYDIT.[4] Visto che le caratteristiche cliniche e la prognosi dei pazienti con possibile sincope neuromediata tilt-negativa sono assai simili a quelle dei pazienti con tilt positivo, si può ipotizzare che la sensibilità e la specificità del tilt test siano discutibili. Si può anche supporre che i pazienti con sincope neuromediata e i pazienti con sincope ad eziologia non nota abbiano un'eziologia simile.

È generalmente condiviso che una semplice valutazione iniziale, basata sulla storia clinica, sull'esame obiettivo, sull'ECG standard, sul massaggio dei seni carotidei e sulla misurazione della pressione arteriosa in clino- e ortostatismo, consenta di stratificare il "rischio" del paziente con sincope e di identificare il paziente con possibile sincope ad origine cardiaca che potrebbe necessitare di un approfondimento cardiologico immediato.

Quindi, sulla base della valutazione iniziale, un gruppo di pazienti identificato come non ad alto rischio di sincope cardiaca sarà seguito mediante l'impianto di un ILR. L'eventuale successiva terapia si baserà sui dati forniti dall'ILR.

Sebbene tale strategia possa essere considerata conforme con le recenti linee guida sulla gestione della sincope della Società Europea di Cardiologia[5] e sia stata positivamente valutata in un piccolo trial di recente pubblicazione,[6] è comunque necessaria una validazione mediante un ampio trial osservazionale prospettico.

L'ISSUE 2 valuterà l'efficacia di una strategia basata su una semplice valutazione iniziale, un precoce impianto di ILR e un terapia guidata dall'ILR in caso di recidiva di sincope. I dati elettrocardiografici raccolti dall'ILR contribuiranno alla definizione dell'esatto meccanismo della sincope nei pazienti con sincope neuromediata sospetta o certa. Inoltre, in base alla sua funzione di registrazione automatica dell'ECG, l'ILR potrà eventualmente dimostrare una correlazione tra aritmie asintomatiche e sincopi correlate ad aritmie documentate. L'accuratezza predittiva dei dati forniti dal tilt test, dal test all'adenosinatrifosfato (ATP) e dal massaggio dei seni carotidei non diagnostico sarà determinata attraverso una valutazione prospettica degli eventi aritmici e clinici dei pazienti. L'ISSUE 2 offrirà quindi ulteriori dati sulla resa diagnostica e prognostica di questi tre test.

Significato dell'ISSUE 2

Lo studio ISSUE 2 è basato sulle raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia sulla gestione della sincope,[5] e quindi vuole validare l'efficacia di questa strategia; inoltre valida i dati inattesi emersi dallo studio ISSUE. I criteri di inclusione ed esclusione così come i percorsi diagnostici dei pazienti (Tabella I) sono ricavati dalle linee guida sulla gestione della sincope della Società Europea di Cardiologia.[5]

Obiettivi dello studio

Obiettivi principali

Verificare il valore dell'ILR nel definire il meccanismo della sincope e l'efficacia della terapia guidata dall'ILR, dopo una documentazione di recidive sincopali in pazienti con sincope neuromediata sospetta o certa, dopo una prima valutazione (basata sulla storia clinica, sull'esame obiettivo, sull'ECG standard, sulla misurazione della pressione arteriosa) e/o dopo il risultato del massaggio dei seni carotidei, del tilt test e del test all'ATP.

Obiettivi secondari

Lo studio ha quattro scopi secondari:

1. Definire l'esatto meccanismo della sincope in pazienti con diagnosi, sospetta o certa, di sincope neuromediata, basata sulla valutazione iniziale.
2. Valutare in modo prospettico la correlazione tra la sincope tilt-indotta, la risposta asistolica al test ATP, l'ipersensibilità senocarotidea e le sincopi spontanee documentate dall'ILR associate ad asistolia o bradicardia.
3. Valutare la relazione tra asistolie sintomatiche e asintomatiche.
4. Valutare l'efficacia della terapia con stimolazione car-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.222.12 Thu, 25 Apr 2024, 04:29:17

diaca nella prevenzione di recidive sincopali in pazienti sottoposti a impianto di pacemaker dopo documentazione, mediante ILR, di sincope associata a bradicardia o asistolia.

L'ILR verrà utilizzato per documentare, classificare e quantificare gli episodi ECG correlati alla sincope.

Disegno dello studio

L'ISSUE 2 è uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale che valuta il contributo diagnostico dell'impianto di un ILR in pazienti con sincope neuromediata sospetta o certa sulla base di una prima valutazione basata sulla storia clinica, l'esame obiettivo, l'ECG standard, la misurazione della pressione arteriosa in clino- e ortostatismo, il massaggio dei seni carotidei, il tilt test e il test ATP.

Lo stato clinico del paziente e il contenuto della memoria dell'ILR saranno valutati ogni 3 mesi fino alla prima recidiva di sincope. L'elettrocardiogramma correlato all'episodio sincopale sarà registrato mediante l'attivazione manuale dell'ILR.

Il decorso del paziente, a seguito della terapia indicata dall'ILR, sarà valutato nella seconda fase osservazionale dello studio. Visto che la decisione di impiantare l'ILR è lasciata alla discrezione del medico investigatore, si suppone che alcuni pazienti eleggibili non verranno impiantati. Si suppone inoltre che alcuni pazienti potranno rifiutare l'impianto. Tutti i pazienti che per qualsiasi ragione non saranno sottoposti a impianto dell'ILR saranno comunque seguiti (*gruppo che non ha impiantato l'ILR*).

Criteri di inclusione

I pazienti dovranno rispondere a tutti i seguenti criteri di inclusione:

1. Sincope neuromediata sospetta o certa in base alle recenti linee guida sulla gestione della sincope della Società Europea di Cardiologia.[5]
2. ≥3 episodi di sincope negli ultimi due anni.
3. Presentazione clinica severa della sincope (in relazione all'elevato numero di episodi o all'alto rischio) tale da richiedere l'inizio di un trattamento. La valutazione finale se la severità della presentazione clinica richieda una terapia viene lasciata al medico investigatore. È definito ad elevato rischio l'episodio di sincope associato a trauma, o con rischio potenziale di trauma, o se la sincope può determinare implicazioni occupazionali. L'elevato numero è definito come un numero di episodi tale da influenzare la qualità di vita del paziente.
4. Età maggiore di 30 anni.

Criteri di esclusione

Vengono esclusi i pazienti con una o più delle seguenti caratteristiche:

1. Induzione di sincope mediante il massaggio dei seni carotidei (sindrome senocarotidea).
2. Patologia cardiaca sospetta o certa e alta probabilità di sincope cardiaca ovvero sincope durante esercizio fisico, scompenso cardiaco franco, frazione di eiezione ≤40%, pregresso o recente infarto miocardico, cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa, patologia valvolare significativa, bradicardia sinusale <50 bpm o blocco senoatriale, blocco atrioventricolare di secondo grado tipo Mobitz I, blocco atrioventricolare di secondo grado tipo Mobitz II, blocco atrioventricolare completo, blocco di branca, tachicardia parossistica sopraventricolare ad elevata frequenza, tachicardia ventricolare, sindrome da preeccitazione, QT lungo, blocco di branca destro completo con sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni V1-V3 (sindrome di Brugada), onde T negative nelle derivazioni precordiali destre, onde epsilon, potenziali tardivi ventricolari suggestivi di displasia aritmogena del ventricolo destro.
3. Ipotensione ortostatica sintomatica diagnosticata mediante misurazione della pressione arteriosa in ortostatismo.
4. Perdita di conoscenza diversa dalla sincope (ad es., epilessia, disturbi psichiatrici o metabolici, attacco ischemico transitorio, drop-attack, intossicazione, catalessia).
5. Sindrome da furto.

Protocollo dello studio

L'ISSUE 2 è costituito da una fase di screening prestudio, da una fase di arruolamento e da due fasi di follow-up. Tutti i pazienti con sincope sono arruolati

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.222.12 Thu, 25 Apr 2024, 04:29:17

TABELLA I Stratificazione del paziente durante la valutazione iniziale (in accordo con le linee guida della sincope della Società Europea di Cardiologia)

Età >30 anni	Se sì, continuare
≥3 episodi di sincope negli ultimi 2 anni	Se sì, continuare
Presentazione così severa da richiedere un trattamento	Se sì, continuare
Perdita di conoscenza non sincopale: • Probabile epilessia • Probabili disordini psichiatrici, ad es. somatizzazione, isteria • Probabili disordini metabolici, ad es. ipoglicemia, ipossia, iperventilazione • Probabile drop-attack • Probabile intossicazione • Probabile attacco ischemico transitorio • Probabile catalessia	Se no, continuare
Ipotensione ortostatica sintomatica	Se no, continuare
Sospetta o certa patologia cardiaca e alta probabilità di sincope cardiogena:* • Sincope durante esercizio fisico • Scompenso cardiaco franco • Frazione di eiezione ≤40% • Infarto miocardico pregresso o recente • Cardiomiopatia ipertrofica • Cardiomiopatia dilatativa • Patologia valvolare significativa • Bradicardia sinusale <50 bpm o blocco senoatriale • Blocco atrioventricolare II grado Mobitz 1 • Blocco atrioventricolare II grado Mobitz 2 o di III grado • Blocco di branca • Tachicardia sopraventricolare parossistica rapida o tachicardia ventricolare • Complessi QRS pre-eccitati • Prolungamento del QT • Blocco di branca destro con sopraslivellamento ST in V1-V3 (sindrome di Brugada) • Onde T negative nelle derivazioni precordiali destre, onde epsilon e potenziali ventricolari tardivi suggestivi di displasia aritmogena del ventricolo destro	Se no, continuare
Sindrome da furto	Se no, continuare
Induzione di sincope mediante massaggio del seno carotideo (sindrome del seno carotideo)†	Se no, continuare
Esecuzione tilt test‡	Raccomandato
Esecuzione test ATP§	Raccomandato Paziente eleggibile

*Nel caso di sospetta patologia cardiaca, potrebbe essere richiesta un'ecocardiografia per confermare o escludere la diagnosi di cardiopatia strutturale.
†La sindrome senocarotidea deve essere esclusa mediante messaggio dei seni carotidei della durata di 10 sec, in clino- e ortostatismo, in accordo con il "metodo dei sintomi". Viene posta diagnosi di sindrome senocarotidea se la *sincope viene riprodotta* durante o immediatamente dopo il massaggio in presenza di un'asistolia ≥3 sec e/o del calo della pressione arteriosa sistolica ≥50 mmHg. Una pausa ventricolare *asintomatica* della durata ≥3 sec e un calo della pressione arteriosa sistolica ≥50 mmHg sono definiti come ipersensibilità senocarotidea; anche una pausa ventricolare della durata ≥3 sec e un calo della pressione arteriosa sistolica ≥50 mmHg responsabili di *sintomi differenti dalla sincope* (ad es. presincope, obnubilamento, ecc.) sono definiti come ipersensibilità senocarotidea. I pazienti con ipersensibilità senocarotidea o massaggio del seno carotideo negativo sono eleggibili per l'arruolamento.
‡Il protocollo raccomandato di tilt test comprende un tilt test passivo a 60° per 20 minuti, seguito da una fase medicata (0,4 mg di nitroglicerina sublinguale) di 15 minuti, quando la fase passiva non induce sincope.[7] L'utilizzo di isoproterenolo è consentito in alternativa, sebbene scoraggiato.
§Il test ATP consiste nell'iniezione endovenosa rapida (<3 sec) di 20 mg di ATP disciolti in 10 ml di soluzione fisiologica con il paziente in posizione supina.[8] L'ATP può essere sostituito dall'adenosina al medesimo dosaggio in accordo con la pratica locale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.222.12 Thu, 25 Apr 2024, 04:29:17

consecutivamente nella fase di screening, che determinerà l'eleggibilità del singolo paziente. Le "fasi" dello screening sono riportate nella Tabella I.

Tutti i pazienti eleggibili, dopo aver dato il loro consenso informato, saranno arruolati nello studio sia se saranno sottoposti all'impianto dell'ILR sia se non saranno sottoposti all'impianto. Saranno raccolti tutti i dati provenienti dal massaggio dei seni carotidei, dal tilt test e dal test ATP, eseguiti durante la fase di screening. L'esecuzione del test ATP e del tilt test è consigliata ma non obbligatoria al fine di includere i pazienti nello studio. Si prevede che alcuni pazienti verranno sottoposti all'impianto dell'ILR senza aver eseguito il tilt test e il test ATP.

Dopo l'impianto dell'ILR tutti i pazienti saranno seguiti ogni 3 mesi per i primi 18 mesi con un follow-up addizionale al mese 24 (fase 1). Il paziente dovrebbe tenere un diario per la registrazione dei sintomi come palpitazioni, vertigine, presincope e sincope. Il diario dovrà inoltre contenere le date dei successivi appuntamenti relativi allo studio e i numeri telefonici dei centri di investigazione/impianto. Durante tutto lo studio il paziente è istruito ad attivare l'ILR e a contattare i medici investigatori in caso di qualsiasi episodio sincopale così da poter interrogare l'ILR il più rapidamente possibile. Il follow-up di fase 1 si prolunga fino alla prima recidiva di sincope documentata oppure fino al termine dello studio. La fase 1 termina con la prima recidiva di sincope documentata elettrocardiograficamente.

La seconda fase di follow-up documenterà l'andamento del paziente in seguito all'attuazione della terapia indicata dall'ILR. In relazione alla natura osservazionale dello studio, i tempi e i modi del trattamento nella fase 2 sono lasciati alla discrezione del medico investigatore. Le terapie suggerite sono la stimolazione cardiaca nei pazienti con bradicardia o asistolia, consigli pratici senza terapia specifica in pazienti con ritmo sinusale o tachicardia sinusale lieve e terapia antiaritmica nei pazienti con tachiaritmie. La fase 2 consiste in visite ambulatoriali fino al termine dello studio. Tutti i pazienti saranno seguiti ogni 3 mesi per 18 mesi con un follow-up addizionale al mese 24.

Tutti i pazienti che appartengono al gruppo ILR non impiantato saranno seguiti ogni 3 mesi per i primi 18 mesi con un follow-up addizionale al mese 24 a cominciare dalla data di arruolamento. Gli end points per questi pazienti sono: la prima recidiva di sincope, il numero totale di episodi presincopali e lo stato clinico. Il follow-up termina alla prima recidiva di episodio sincopale.

End points

L'end point primario della fase 1 è la documentazione ECGgrafica di eventi sincopali. L'end point della fase 2 è la recidiva di episodio sincopale dopo inizio di una terapia guidata dall'ILR.

Gli end points secondari della fase 1 sono la documentazione mediante ILR di episodi aritmici asintomatici e di presincopi documentate dall'ILR; per la fase 2 il numero totale di recidive sincopali e presincopali.

Statistica

Le dimensioni del campione dello studio dovrebbero essere sufficientemente ampie per offrire una valutazione accurata del potere predittivo positivo e negativo del tilt test, del test ATP e dell'ipersensibilità senocarotidea nella previsione di sincopi bradicardiche/asistoliche. L'intervallo di confidenza dovrebbe avere un massimo d'ampiezza del 25%. Per ottenere questo, indipendentemente dal valore predittivo positivo, il risultato di ogni test deve essere osservato almeno 67 volte.

I valori attesi sono: test ATP negativo nell'80% e positivo nel 20%, tilt test negativo nel 50% e positivo nel 50%. Per poter osservare almeno 67 test ATP positivi vanno reclutati circa 350 pazienti. Questo numero è sufficiente anche per le restanti valutazioni. Tenendo conto di un 15% di esami non valutabili, è stata stabilita una dimensione del campione di circa 400 pazienti. Inoltre si prevede che i pazienti eleggibili senza impianto dell'ILR potrebbero essere meno del 10% dei pazienti arruolati.

Come è stato già anticipato, il 5-10% circa dei pazienti totali inviati per sincope ha le caratteristiche per l'arruolamento e quindi i pazienti da sottoporre allo screening iniziale variano tra 4000 e 8000. Il periodo di arruolamento si prevede di 3 anni. Poiché lo studio continua fino a 6 mesi dall'arruolamento dell'ultimo paziente, si prevede una durata totale di 4 anni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.222.12 Thu, 25 Apr 2024, 04:29:17

Bibliografia

1. Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261-1267.
2. Connolly S, Sheldon R, Roberts R, et al. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16-20.
3. Sutton R, Brignole M, Raviele A, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. *Circulation* 2000;102:294-299.
4. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, et al. Permanent Cardiac Pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. A multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-57.
5. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. for the *Task Force on Syncope, European Society of Cardiology*. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001;22:1256.
6. Krahn A, Klein G, Yee R, et al. Randomized assessment of syncope trial. Conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46-51.
7. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace* 2000;2:66-76
8. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope. The diagnostic value of ATP testing. *Circulation* 1997;96:3921-3927.

Steering Committee: Michele Brignole, Richard Sutton, Carlo Menozzi, Angel Moya, Roberto Garcia-Civera, David Benditt, Panos Vardas, Wouter Wieling, Dietrich Andresen, Roberta Migliorini, David Hollinworth

End-Point Committee: Michele Brignole, Richard Sutton, Carlo Menozzi, Angel Moya

Study monitor: Nicoletta Grovale