

---

## LA TERAPIA DELLA SINCOPE NEUROMEDIATA GUIDATA DAL LOOP RECORDER IMPIANTABILE

---

Paolo Donateo per conto dello Steering Committee dello studio ISSUE 2 (vedi appendice)  
Centro Aritmologico, Dipartimento di Cardiologia, Ospedali del Tigullio, Lavagna

### Introduzione

Nell'ambito dello studio ISSUE (1), è stato valutato il meccanismo della sincope spontanea in pazienti con sincope tilt positiva ed in pazienti con tilt negativo e sincope di probabile origine neuromediata. I pazienti sono stati sottoposti ad impianto di loop recorder (ILR), che ha documentato bradicardia/asistolia in  $\frac{3}{4}$  dei pazienti che ebbero recidiva sincopale. Questo risultato era ampiamente inatteso principalmente per il sospetto, derivante dal tilt test, di genesi vasodepressiva. Pertanto, la correlazione tra la risposta cardiovascolare osservata durante il tilt test ed il meccanismo della sincope spontanea appare debole. Lo studio ISSUE ha fornito una spiegazione dei risultati di alcuni recenti trials, più favorevoli di quanto fosse atteso, della terapia con pacemaker in pazienti con sincope tilt-positiva (2-4). Poiché è stato riportato che le caratteristiche cliniche ed il decorso dei pazienti con sincope tilt-negativa, di probabile origine neuromediata, sono molto simili a quelle dei pazienti con tilt positivo, è stato ipotizzato che la sensibilità e specificità del tilt siano di dubbia utilità e che i pazienti con sincope neuromediata e i pazienti con sincope inspiegata abbiano la stessa eziologia della sincope.

C'è consenso unanime che la semplice valutazione iniziale, basata sull'anamnesi del paziente, sull'esame obiettivo, sull'ECG standard, sul massaggio del seno carotideo in clino ed ortostatismo, sia in grado di identificare i pazienti con sincope di verosimile origine cardiogena. Di converso un gruppo di pazienti a basso rischio di sincope cardiogena può essere identificato e sottoposto ad impianto di ILR ed essere seguito nel tempo. Questa strategia è in accordo con le recenti linee guida sul trattamento della sincope della Società Europea di Cardiologia (ESC) (5) ma deve essere validata attraverso un ampio studio osservazionale prospettico.

Lo studio ISSUE 2 si propone appunto di valutare l'efficacia di una strategia basata sulla valutazione iniziale, impianto precoce

ILR e terapia guidata dal ILR dopo recidiva sincopale. I dati elettrocardiografici raccolti dall'ILR contribuiranno a definire gli esatti meccanismi della sincope in pazienti con sincope di sospetta o certa origine neuromediata. L'accuratezza predittiva dei risultati forniti dal tilt test, dall'ATP e dal massaggio del seno carotideo non diagnostico, saranno determinati attraverso una valutazione prospettica del decorso dei pazienti. Lo studio ISSUE 2 fornirà dati ulteriori sul valore diagnostico e prognostico di questi test.

### Scopi dello studio

Lo scopo principale dello studio ISSUE 2 è di verificare il valore dell'ILR nel valutare il meccanismo della sincope e l'efficacia della terapia guidata dall'ILR, dopo documentazione di recidiva di sincope in pazienti con sincope di sospetta o certa origine neuromediata, dopo una valutazione iniziale basata sull'anamnesi, esame obiettivo, ECG standard, misurazione della pressione arteriosa e/o sui risultati del massaggio del seno carotideo, del tilt test e dell'ATP.

Lo studio ha quattro scopi secondari:

- 1) definire il meccanismo della sincope in pazienti con sincope di sospetta o certa origine neuromediata, in base alla sola valutazione iniziale;
- 2) valutare in modo prospettico la correlazione tra sincope tilt-indotta, risposta asistolica indotta dall'ATP e/o sindrome seno-carotideica, e documentazione all'ILR di sincope spontanea associata con bradicardia/asistolia;
- 3) valutare la correlazione tra asistolie asintomatiche e sintomatiche;
- 4) valutare l'efficacia della terapia con PM, per prevenire la recidiva sincopale, in pazienti impiantati con un PM dopo una sincope documentata all'ILR ed associata con asistolia/bradicardia.

### Criteri di inclusione

- 1) Sincope di sospetta o certa origine neuromediata (secondo le Lineeguida della Task Force dell'ESC);
- 2)  $\geq 3$  sincopi negli ultimi 2 anni;

- 3) presentazione clinica severa, tale da richiedere l'inizio di un trattamento. La severità, in base alle linee guida, si riferisce alle situazioni di alto rischio (trauma maggiore, implicazioni lavorative) ed all'alto numero (tale da alterare la qualità di vita del paziente);
- 4) età >30 anni;
- 5) effettuazione di massaggio del seno carotideo ed impianto di loop recorder.

#### **Criteri di esclusione**

- 1) Sincope seno carotidea;
- 2) Cardiopatia ed alta probabilità di sincope cardiogena: sincope durante sforzo; scompenso cardiaco; EF < 40%; infarto miocardico pregresso o recente; cardiomiopatia ipertrofica; cardiomiopatia dilatativa; valvulopatia significativa; bradicardia sinusale < 50 bpm o blocchi senoatriali; blocco AV 2° Mobitz 1 o Mobitz 2; blocco AV totale; blocco di branca; TPSV o TV; WPW; QT lungo; sindrome di Brugada; T negative nelle precordiali destre, onde epsilon e potenziali tardivi ventricolari suggestivi di displasia aritmogena del ventricolo destro
- 3) Ipotensione ortostatica sintomatica;
- 4) Perdita di coscienza non sincopale (epilettica, psichiatrica, metabolica, "drop-attack", TIA, intossicazione, catalessia);
- 5) Sindrome da furto della succlavia;
- 6) Impossibilità fisica o psicologica del paziente a seguire lo studio, a giudizio dell'investigatore;
- 7) Gravidanza.
- 8) Aspettativa di vita inferiore ad un anno per cause extra-cardiache.

### **Disegno dello studio**

#### **Arruolamento**

Tutti i pazienti sono consecutivamente inclusi nella fase di screening pre-studio, che determina se i pazienti potranno essere arruolati nello studio secondo la stratificazione descritta nella tabella 1.

#### **Follow-up: fase 1**

Dopo l'impianto, tutti i pazienti sono seguiti ogni tre mesi durante i primi 18 mesi, con un follow-up aggiuntivo a 24 mesi. La fase 1 prosegue fino alla prima recidiva sincopale documentata o fino alla fine dello studio.

#### **Follow-up: fase 2**

Questa documenta il decorso del paziente dopo terapia guidata dall'ILR. Dato il carattere osservazionale dello studio, le decisioni ed il tipo di trattamento dei pazienti in fase 2 sono lasciate al giudizio dell'investigatore.

Le terapie raccomandate sono:

- PM nei pazienti con asistolia/bradicardia;
- nei pazienti con ritmo sinusale o lieve tachicardia sinusale, nessuna terapia specifica o solo consigli comportamentali;
- nei pazienti con tachiaritmie, terapia antiaritmica.

La fase 2 consiste di visite di follow-up fino alla fine dello studio. Tutti i pazienti sono seguiti ogni tre mesi durante i primi 18 mesi, con una visita aggiuntiva al 24° mese.

#### **Stato dello studio**

Da luglio 2002 a dicembre 2003, sono stati arruolati 296 pazienti in 55 centri. Alcuni dati sono riassunti nelle tabelle 2 e 3. Vi sono 51 pazienti in fase 2. Il tempo mediano intercorso tra l'impianto dell'ILR e la prima recidiva sincopale è stato di 71 giorni.

**Tabella 1:** Stratificazione del paziente durante la valutazione iniziale (secondo le linee guida della Task Force della Società Europea di Cardiologia sulla Sincope).

Età > 30 anni	Se Sì, continua
≥3 sincopi negli ultimi 2 anni	Se Sì, continua
Presentazione severa che richiede trattamento	Se Sì, continua
Perdite di coscienza non sincopali: <ul style="list-style-type: none"> <li>• epilessia,</li> <li>• malattie psichiatriche,</li> <li>• metaboliche,</li> <li>• "drop attacks",</li> <li>• intossicazioni,</li> <li>• TIA,</li> <li>• cataplessia.</li> </ul>	Se No, continua
Ipotensione ortostatica sintomatica	Se No, continua
Cardiopatía certa o sospetta e alta probabilità di sincope cardiogena: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sincope durante sforzo,</li> <li>• scompenso cardiaco manifesto,</li> <li>• EF &lt; 40%,</li> <li>• infarto miocardico recente o pregresso,</li> <li>• cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa,</li> <li>• valvulopatia severa,</li> <li>• bradicardia sinusale &lt;50 bpm o blocchi seno-atriali,</li> <li>• blocco AV di secondo grado Mobitz I o II o blocco AV di terzo grado,</li> <li>• blocco di branca,</li> <li>• tachicardia sopraventricolare parossistica o tachicardia ventricolare, WPW,</li> <li>• QT lungo,</li> <li>• sindrome di Brugada,</li> <li>• T negative nelle precordiali destre,</li> <li>• onde epsilon e potenziali ventricolari tardivi sospetti per displasia aritmogena ventricolare dx)</li> </ul>	Se No, continua
Sindrome da furto della succlavia	Se No, continua
Induzione di sincope col massaggio del seno carotideo (Sindrome del seno carotideo)	Se No, continua
Tilt test eseguito	Raccomandato
ATP test eseguito	Raccomandato
	Arruolamento

**Tabella 2:** Test Neuromediati dal Luglio 2002 al Dicembre 2003

Test	+	-	Dati incompleti	Tot. Paz. con test NM	296
Tilt test	125	130	41	Paz. con tutti i test	141
MSC	25	262	9	Paz. con tutti i test NEG.	43
ATP test	37	106	153	Paz. senza test	6

Test NM = test neuromediati

MSC= massaggio del seno carotideo

ATP= test aATP

**Tabella 3:** Diagnosi e trattamento. Dati da luglio 2002 a dicembre 2003

---

Episodi totali	
Nessun episodio	316
Sincope	88
Presincope	82
Asintomatici	101
Incerti	33
Totale degli episodi	620

Documentazione dei 68 primi eventi sincopali

Con ILR	51
Con ECG	1
Non documentati	8
Non attivati	8

Classificazione dei primi 51 eventi sincopali documentati (fase II)

Asistolia $\geq 3''$	28
Bradycardia	3
Tachycardia	9
Ritmo sinusale normale	8
Altri	3

Descrizione dei primi 51 eventi sincopali documentati (fase II)

Arresto sinusale	14
Blocco AV	12
Arresto sinusale+blocco AV	3
Ectopie	1
Tachycardia sopraventricolare	2
Tachycardia ventricolare	2
Altri	16
Persi	1

Trattamento della sincope nei 51 pazienti in fase II

PM bicamerale+RDR	14
PM bicamerale	8
PM monocamerale	1
Nessuna terapia specifica (avvertenze)	5
Farmaci antiaritmici	1
Terapia antiaritmica-ablazione transcateretere	2
ICD	2
Farmacoterapia per la sincope	4
Persi	3
Nessun trattamento preso	7

---

## Appendice. Steering Committee ISSUE 2

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

## 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 cardio-inhibitory 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: 1256-1306.