

LE EVIDENZE DEI TRIAL: PROBLEMI IRRISOLTI (DA RISOLVERE)

M. Brignole

Dipartimento di Cardiologia, Ospedali del Tigullio, Lavagna

Trial in corso

Un numero di trial sono attualmente in corso per rispondere a punti importanti riguardanti l'efficacia di certe terapie per la sincope neuro-mediata (fluoro-idro-cortisone, midodrina, idratazione, pacing cardiaco) e la validazione di percorsi diagnostici e terapeutici standardizzati. Al-

cuni di questi trial sono riportati nella tabella 1. L'inquinamento atmosferico deriva, oltre che da fonti naturali, da fonti antropiche quali produzione di energia, riscaldamento degli edifici, emissioni da mezzi di trasporto e attività industriali e agricole diverse.

Acronimo/ Principale investigatore/ Identificativo Clinical- Trials.gov	Titolo dello studio	Descrizione dello studio	Durata del Fol- low-up	End-point primario	Numero di pazienti	Inizio/fine attesa dello studio
POST 2 Sheldon (b) NCT00118482	A Randomized Clinical Trial of Fludrocortisone for Vasovagal Syncope: The Second Prevention of Syncope Trial (POST II)	Trattamento, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, assegnazione parallela	12 mesi	Tempo alla recidiva della prima sincope	310	2005 / 2010
Kaufmann H NCT00004479	Randomized Study of Midodrine, an Alpha Adrenergic Agonist, in Patients With Neurally Mediated Syncope	Trattamento, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo	-	-	-	Completato Non ancora pubblicato
STAND Wieling	Midodrine in patients who fail conventional therapy including physical maneuvers	Trattamento, randomizzato, doppio cieco	-	Recidiva di sincope	-	-
Leftheriotis NCT00143754	Benefit of Controlled Rehydration in Unexplained Syncope	Trattamento, randomizzato, singolo cieco, assegnazione parallela	-	-	-	2005 / Completato Non ancora pubblicato
ISSUE 3 Brignole (a) NCT00359203	Pacemaker Therapy for Patients With Asystolic Neurally-Mediated Syncope	Trattamento, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, assegnazione parallela (dopo documentazione di sincope asistolica per mezzo di ILR)	24 mesi	Tempo alla recidiva della prima sincope	710	2006 / 2009
SCANSYNC Mølgaard NCT00292825	Effect of Closed Loop Pacemaker Treatment on Recurrent Vasovagal Syncope	Trattamento, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, crossover	12+12 mesi	Tempo alla recidiva della prima sincope	100	2006 / 2009
ELIAS Ehlers NCT00170261	Early Loop-Recorder in Suspected Arrhythmogenic Syncope	Diagnostico, randomizzato, aperto, controllo attivo, assegnazione parallela (Loop-Recorder in fase iniziale verso valutazione convenzionale)	-	Costo della diagnosi per paziente	100	2002 / -
SUP Brignole	A prospective systematic guideline-based evaluation and treatment of patients referred to the Syncope Units of general hospitals	Osservazionale, longitudinale, prospettico in pazienti con sincope afferenti alle Syncope Unit	12 mesi	Validazione delle linee-guida della Società Europea di Cardiologia	600	2007 / 2009
Adrienne J Birnbaum NCT00300625	Validation of the San Francisco Syncope Rule	Osservazionale, longitudinale, prospettico in pazienti con sincope recente come motivo di accesso al Pronto Soccorso	1 mese	Identificare i pazienti a rischio	-	2005 / -
NINDS NCT00069693	Evaluation of Chronic Orotic Intolerance	Osservazionale	-	Natural history	200	2003 / -

- a) Brignole M et al. Europace 2007; 9: 25-30
b) Raj S et al. Am Heart J 2006; 151: 1186.e11-7

Problematiche irrisolte (da risolvere con studi futuri)

- 1) *Stabilire il valore diagnostico (sensibilità, specificità e valore predittivo) ed il rapporto costo-efficacia delle indagini diagnostiche convenzionali*

Lo studio ISSUE 2 (1) ha dimostrato che è possibile calcolare il valore diagnostico del tilt test e del test ATP usando come "gold standard" di riferimento la documentazione ECG di una recidiva spontanea di sincope. Tuttavia i limiti tecnologici del loop recorder hanno limitato lo studio alla sincope aritmica. In un futuro prossimo la tecnologia permetterà di registrare segnali biologici multipli, in aggiunta all'ECG, per esempio la pressione arteriosa o l'elettroencefalogramma. Inoltre sarà possibile la trasmissione immediata "wireless" dei dati pertinenti ad una stazione di monitoraggio.

Tali innovazioni permetteranno di documentare e caratterizzare con più facilità il meccanismo dei vari tipi di sincope. Il valore diagnostico delle indagini convenzionali (valutazione iniziale e test di laboratorio) potrà pertanto essere validato verso lo standard ideale dei sistemi di monitoraggio prolungato.

- 2) *Validare un nuovo modello gestionale basato sulla introduzione delle Syncope Unit e sull'utilizzo della nuova strategia diagnostica guidata dalla documentazione della sincope spontanea (in confronto con quella tradizionale guidata dalle indagini di laboratorio)*

Anche se i risultati degli studi SEEDS (2) ed EGSYS 2 (3) sono difficili da riprodurre nella pratica clinica corrente, questi risultati devono essere considerate prove preliminari incoraggianti a favore della creazione di unità per lo studio della sincope, sia in Pronto Soccorso che in ospedale, in grado di fornire triage e valutazioni dei pazienti più efficienti e più efficaci. Una recente strategia generale del concetto di unità specializzata per lo studio della sincope ("Syncope Unit") è proposta nella figura 1 (4) ma la sua reale efficacia clinica ed efficienza gestionale rimane da dimostrare. Lo studio SUP (vedi tabella 1) si ripromette appunto tali valutazioni.

Strettamente legato alla Syncope Unit è la valutazione della nuova strategia diagnostica guidata dalla documentazione della sincope spontanea in confronto a quella tradizionale guidata dalle indagini di laboratorio (1).

- 3) *Stabilire il valore prognostico della sincope nei pazienti affetti da sindromi aritmiche genetiche (QT lungo, Brugada, ecc) e stabilire il beneficio della terapia specifica, cioè il defibrillatore impiantabile, per mezzo di studi controllati*

Negli studi esistenti il valore prognostico della sincope non è mai stato valutato da solo ma sempre come parte di valutazione di fattori di rischio multipli. Un effetto confondente è stato che la sincope è stata utilizzata come fattore di rischio covariato quando la sincope era anche usata come uno degli eventi di end-point. Come conseguenza l'efficacia della terapia, cioè l'ICD, nei pazienti con sincope non è ancora dimostrato. Alcuni esempi:

- In un ampio studio osservazionale prospettico (5) eseguito in 812 adulti affetti da sindrome del QT lungo (LQTS) gli eventi cardiaci di end-point includevano la sincope (definita come perdita di coscienza improvvisa, transitoria, con pronto recupero), l'arresto cardiaco (la perdita di coscienza che richiedeva la defibrillazione) e la morte improvvisa. Questo end-point combinato fu osservato in 192 (23%) pazienti. Quando la sincope fu rimossa da questo end-point, arresto cardiaco e morte improvvisa occorsero in soli 50 (6%) pazienti dimostrando che la sincope è 3 volte più frequente degli altri due end-point. Pertanto, in questa situazione sembra che la sincope non comporti necessariamente un rischio elevato di eventi minacciosi per la vita. D'altra parte, la sincope fu associata ad un rischio 5 volte maggiore di arresto cardiaco o morte improvvisa che occorre in una minoranza di pazienti. In altre parole, come predittore di eventi minacciosi per la vita, la sincope ha bassa sensibilità. La conclusione probabile è che il meccanismo della sincope nei pazienti con LQTS è eterogeneo variando da una aritmia minacciosa per la vita in qualche paziente ad una forma più benigna, cioè vasovagale, in altri. Di conseguenza c'è incertezza sulle indicazioni alla terapia con ICD.
- Lo stesso ragionamento si applica ai pazienti con il quadro ECG di sindrome di Brugada che hanno una storia di sincope. In uno studio multicentrico (6), 40% di 220 pazienti con quadro ECG di Brugada che avevano eseguito impianto di ICD, avevano una storia di sincope. Durante il follow-up i pazienti con sincope non ebbero maggior numero di shock appropriati

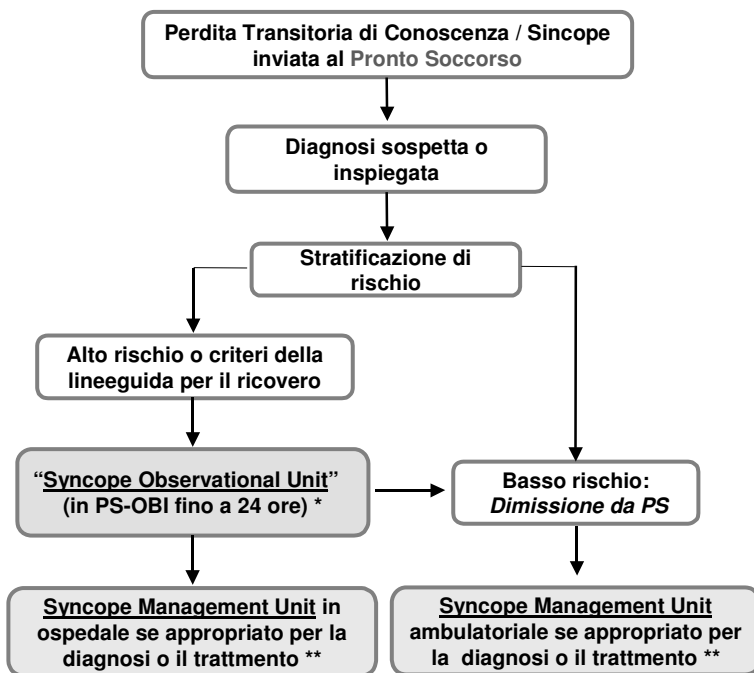


Figura 1. Un modello di gestione della sincope

PS: Pronto soccorso; OBI: Osservazione Breve Intensiva

* La valutazione fino a 24 ore in PS-OBI è stata esaminata e convalidata nello studio SEEDS (9) ed è basata su due fattori. In 24 ore, i medici dell'emergenza dovrebbero essere in grado di prendere una decisione se il paziente dovrà rimanere nell'ospedale per l'ulteriori valutazione/terapia o potrà essere dimesso con eventuale prenotazione presso la Sincope Unit Ambulatoriale. Quando una degenza in ospedale è meno di 24 ore, il paziente può essere controllato in "osservazione" senza essere ricoverato, quindi potenzialmente riducendo l'utilizzazione delle risorse.

** Il modello di Syncope Management Unit è stato sviluppato in aderenza rigorosa alle raccomandazioni delle linee guida della Società Europea di Cardiologia (8) e convalidato nello studio EGSYS 2 (15,16).

dei pazienti asintomatici. Analogamente in uno studio di un centro singolo (7), una storia di sincope era presente in anamnesi nel 55% di 47 pazienti che avevano impiantato un ICD ma non vi fu correlazione nel follow-up fra sincope e shock appropriati dell'ICD.

Si potrebbe sospettare che la diagnosi probabile nella maggior parte di tali pazienti fosse vasovagale e quindi benigna. Infine, in una ampia metanalisi (8) che comprendeva 1140 pazienti (262 dei quali [23%] con una storia di sincope), i pazienti con sincope avevano lo stesso rischio di sviluppare tachiaritmie ventricolari di quelli senza sincope e significativamente minore di quelli con storia di precedente arresto cardiaco documentato.

4) *Stabilire il valore prognostico della sincope nei pazienti con cardiopatia strutturale se-*

vera e stabilire il beneficio della terapia (cioè ICD) mediante studi controllati

Due errori frequenti nella gestione (diagnosi e terapia) della sincope sono confondere il significato prognostico della sincope per sé con quello della cardiopatia sottostante e credere che la terapia della sincope (cioè prevenire le recidive) coincida con quella della cardiopatia sottostante. Un ICD è raccomandato nei pazienti con sincope, cardiopatia strutturale e FE<30% indipendentemente dalla causa della sincope. In tali pazienti un ICD sarebbe indicato anche in assenza di sincope a causa della gravità della cardiopatia sottostante così che il ruolo della sincope nel processo decisionale è incerto. Al contrario, il valore prognostico aggiuntivo della sincope nei pazienti con forme meno gravi non è noto così come l'efficacia di un ICD profilattico impiantato in

modo empirico rispetto a un metodo guidato dalla dimostrazione di un meccanismo specifico.

5) *Valutare l'efficacia della terapia della sincope neuro-mediata mediante studi controllati e randomizzati*

In generale, mentre i risultati degli studi non controllati e di quelli controllati a breve termine hanno dato risultati soddisfacenti, la maggior parte degli studi controllati con placebo non sono stati in grado di dimostrare un beneficio del farmaco attivo sul placebo. Per esempio, l'efficacia del pacing cardiaco non è ancora definitivamente dimostrata nei pazienti affetti da sindrome del seno carotideo; l'efficacia del tilt training non è ancora dimostrata in un ampio studio randomizzato e controllato multicentrico; il bendaggio elastico degli arti inferiori è stato dimostrato essere efficace in acuto ma non ancora comprovato in studi randomizzati di follow-up, ecc.

Conclusioni

Molto è stato fatto in anni recenti per migliorare la nostra comprensione sul meccanismo della sincope, per migliorare la nostra capacità di diagnosi e per ottimizzare i percorsi diagnostici. La ricerca, nel prossimo futuro, dovrà continuare su questa strada per perfezionare ulteriormente le nostre conoscenze. Poco invece si sa sulla efficacia della terapia nel ridurre le recidive sincopali e migliorare la morbilità e possibilmente aumentare la sopravvivenza. A questo proposito lo studio Egsys follow-up, presentato in questo corso (9) indica come i risultati della terapia guidata dalle conoscenze attuali sia deludente sia in termine di elevato numero di recidive che di mortalità. Studi randomizzati e controllati sono pertanto urgenti per valutare l'efficacia della terapia guidata dal meccanismo soprattutto nelle condizioni cliniche discusse nei paragrafi precedenti.

Bibliografia

- 1) Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al Lack of correlation between the responses to Tilt Testing and Adenosine Triphosphate Test and the mechanism of spontaneous neurally-mediated syncope *Eur Heart J* 2006; 27: 2232-2239
- 2) Shen WK, Decker WW, Smars PA, et al. Syncope Evaluation in the Emergency Departments (SEEDS): A multidisciplinary approach to syncope management. *Circulation* 2004; 110: 3636-3645
- 3) Brignole M MC, Bartoletti A, Giada F, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006; 27: 76-82.
- 4) Brignole M, Shen W. Syncope management from emergency department to hospital. *J Am Coll Cardiol* 2008 (in stampa)
- 5) Sauer A, Moss A, McNitt S, et al. Long QT Syndrome in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 329-37
- 6) Sacher F, Probst V, Iesaka Y, et al Outcome After Implantation of a Cardioverter-defibrillator in Patients With Brugada Syndrome. A Multi-center Study *Circulation*. 2006; 114: 2317-2324
- 7) Andrea Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2007; 28, 334-344
- 8) Paul M, Schulze-Bahr E, Gerss J et al. (2007) Impact of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome. A metanalysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2006; 27: 470 (abstract supplement)
- 10) Del Rosso A, Ungar A a nome dei ricercatori dello studio EGSYS 2. I risultati a distanza: recidive e mortalità. *Atti Tigullio Cardiologia* 2008