

Lo studio ISSUE-3

Paolo Alboni¹, Franco Giada², Antonio Raviele³

¹Sezione di Cardiologia, Ospedale Privato Accreditato Quisisana, Ferrara

²U.O.C. di Medicina dello Sport, Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale P.F. Calvi, Noale-Venezia

³Alleanza per la Lotta alla Fibrillazione Atriale (ALFA), Mestre-Venezia

Background. L'efficacia della stimolazione cardiaca per la prevenzione delle recidive sincopali nei pazienti con sincope neuromediata è controversa. Scopo dello studio è stato valutare se il trattamento con pacing determini una riduzione delle recidive sincopali nei pazienti con sincope neuromediata associata a grave asistolia.

Metodi e risultati. Studio randomizzato, controllato vs placebo, in doppio cieco, condotto in 29 centri nell'ambito del Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). I pazienti avevano un'età ≥ 40 anni e, in anamnesi, ≥ 3 episodi sincopali negli ultimi 2 anni. Inizialmente, 511 pazienti hanno ricevuto un *loop recorder* impiantabile; di questi, 89 hanno presentato asistolia ≥ 3 s durante l'evento sincopale o asistolia ≥ 6 s in assenza di sintomi entro 10 ± 12 mesi dall'inizio dello studio, soddisfacendo i criteri per l'impianto di un pacemaker; fra questi 89 pazienti, 77 sono stati randomizzati a stimolazione bicamerale con funzione *rate-drop response* o con funzione di solo *sensing*. I dati sono stati analizzati secondo il principio *intention-to-treat*. Durante il follow-up, 27 pazienti sono andati incontro a recidiva sincopale, 19 dei quali erano stati assegnati a pacing inattivo e 8 a pacing attivo. Il tasso stimato di recidiva sincopale a 2 anni è risultato del 57% (IC 95% 40-74) con pacing inattivo e del 25% (IC 95% 13-45) con pacing attivo (log rank, $p=0.039$ alla soglia della significatività statistica di 0.04). Il rischio di recidiva è risultato ridotto del 57% (IC 95% 4-81). In 5 pazienti si sono verificate complicanze procedurali: dislocamento dell'elettrocattetero in 4 casi, che hanno richiesto una correzione, e trombosi della vena succlavia in 1 caso.

Conclusioni. La stimolazione bicamerale permanente è efficace nel ridurre le recidive sincopali nei pazienti di età ≥ 40 anni con sincope neuromediata associata a grave asistolia. Il riscontro di una riduzione assoluta del 32% e relativa del 57% delle recidive sincopali depone a sostegno di tale trattamento invasivo per la forma relativamente benigna di sincope neuromediata. [Circulation 2012;125:2566-71]

G Ital Cardiol 2013;14(1):1-6

IL PUNTO DI VISTA DI PAOLO ALBONI

Premessa

La sincope vasovagale (SVV) è secondaria ad un riflesso responsabile di ipotensione e bradicardia, con riduzione critica dell'apporto di ossigeno al cervello e conseguente perdita transitoria della coscienza. In studi epidemiologici è emerso che la SVV è benigna per quanto riguarda l'incidenza di mortalità e di gravi eventi cardiovascolari (infarto miocardico, ictus cerebrale), ma può essere responsabile di traumi o di un condizionamento negativo sulla qualità di vita. Il meccanismo responsabile della SVV non è stato del tutto chiarito. Sappiamo pochissimo sulle vie afferenti e sul "central processing" mentre sono state individuate le vie efferenti: l'ipotensione arteriosa e la bradicardia sono in rapporto, rispettivamente, ad una inibizione transitoria del sistema simpatico e ad una attivazione di quello vagale.

Il significato della SVV rappresenta un argomento molto controverso, pur se in questi ultimi anni vi è un crescente consenso, per lo meno su alcuni concetti. Quando l'insorgenza della SVV è stata valutata in rapporto all'età, sono stati osservati due picchi, uno sui 20 anni e l'altro sui 70¹. Le SVV che insorgono in età giovanile sono generalmente di "tipo classico" e cioè innescate da un *trigger* emozionale o ortostatico, e associate a sintomi da attivazione del sistema autonomo (nausea, vomito, pallore, sudorazione, disturbi addominali). Le SVV che insorgono in età avanzata sono invece definite di "tipo non classico" in quanto non è evidente un *trigger* ed i sintomi sopra descritti sono generalmente assenti o di durata breve.

Diversi elementi suggeriscono che le SVV che insorgono in età giovanile e quelle che insorgono in età avanzata rappresentano due entità distinte da un punto di vista nosologico anche se le vie efferenti appaiono le stesse (induzione di ipotensione e bradicardia). Le SVV in età giovanile appaiono espressione di un riflesso fisiologico, mentre quelle ad inizio in età avanzata sono una verosimile espressione di un processo patologico¹. Diversi elementi suggeriscono che le SVV ad insorgenza in età giovanile rappresentano una caratteristica dell'individuo:

- la prevalenza delle SVV è molto alta; è stato infatti riportato che circa il 40% dei soggetti giovani (età media 21 anni) aveva accusato almeno un episodio di SVV²;

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Alboni Sezione di Cardiologia, Ospedale Privato Accreditato Quisisana, Viale Cavour 128, 44121 Ferrara
e-mail: alboni.cardiologia@gmail.com

Dr. Franco Giada U.O.C. di Medicina dello Sport, Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale P.F. Calvi, Via Largo San Giorgio 3, 30033 Noale-Venezia
e-mail: francogiada@hotmail.com

- il circuito riflesso responsabile della SVV appare predisposto in tutti (o quasi tutti) gli individui. Infatti, utilizzando uno stimolo ortostatico potente come un tilt test a 80° in associazione ad una bassa dose di isoproterenolo, circa la metà dei soggetti senza storia di sincopi spontanee accusavano una SVV¹;
- circa il 20% degli astronauti, soggetti selezionati su un'ottima tolleranza allo stress ortostatico, accusa presincope o sincope quando scende dall'astronave, anche dopo un volo di breve durata¹;
- i soggetti giovani con SVV hanno una normale regolazione della pressione arteriosa al di fuori degli episodi sincopali;
- il riflesso vasovagale appare predisposto con gli stessi meccanismi negli altri mammiferi e nelle altre classi di vertebrati (uccelli, rettili, anfibi, pesci); ciò suggerisce una origine evolutiva comune³. Se il riflesso vasovagale è persistito milioni di anni attraverso il lungo processo evolutivo dei vertebrati significa che svolge (o ha svolto in passato) una funzione utile; poiché interviene solo sporadicamente è altamente probabile che rappresenti un meccanismo di difesa per l'organismo, verosimilmente per il cuore in situazioni di intenso stress emotivo. In corso di riflesso vasovagale, l'unica differenza fra l'uomo e gli animali sembra essere la perdita di coscienza che si realizza soltanto (o quasi soltanto) nel primo, molto verosimilmente in rapporto allo sviluppo della posizione eretta e di un grosso cervello³. Sia nell'uomo che nell'animale il riflesso vasovagale si esprime con maggior intensità in giovane età e poi tende progressivamente ad attenuarsi³.

Se le SVV che iniziano in età giovanile appaiono espressione di un riflesso fisiologico, quelle che iniziano in età avanzata non sembrano attribuibili ad una manifestazione fisiologica soprattutto per l'anomalia nell'età di insorgenza. Altri elementi suggeriscono che siamo di fronte ad un processo patologico, non ancora ben inquadrato da un punto di vista nosologico, o per lo meno ad un processo degenerativo legato all'età:

- la SVV nell'anziano insorge in assenza di un *trigger* e senza (o minima) attivazione del sistema autonomo;
- non rappresenta, come nel giovane, una manifestazione isolata, ma si associa spesso a disfunzioni autonome, in particolare un'ipersensibilità seno-carotidea, un'ipotensione ortostatica, un'ipotensione post-prandiale e tutto ciò suggerisce un coinvolgimento generalizzato del sistema autonomo¹.

La quasi totalità dei soggetti giovani con SVV non necessita di alcun trattamento; devono essere dati loro gli opportuni consigli ed insegnate le manovre di contropressione che si sono dimostrate efficaci nel prevenire la perdita di coscienza quando sono presenti i sintomi prodromici. Nei soggetti anziani sarebbe invece estremamente opportuno un trattamento efficace in quanto in età avanzata le SVV hanno implicazioni più negative, in particolare possono indurre uno stato di insicurezza fino alla perdita dell'autosufficienza, oltre ad un maggior rischio di fratture in rapporto in buona parte all'assenza dei sintomi prodromici. Sono stati sperimentati svariati farmaci, ma nessuno si è dimostrato di reale efficacia nella prevenzione delle recidive sincopali⁴.

Ruolo del pacemaker

Un trattamento proposto da molto tempo ed indagato in vari trial è l'impianto di pacemaker (PM), anche se viene considera-

ta una terapia "zoppa", potendo agire soltanto sulla bradicardia ma non sull'ipotensione arteriosa.

Sono stati pubblicati tre trial nei quali i pazienti con SVV recidivante e tilt test positivo con risposta bradicardica sono stati randomizzati ad impianto di PM vs atenololo⁵ o nessun trattamento^{6,7}. I risultati sono stati estremamente favorevoli con una riduzione del rischio di recidiva sincopale dell'80-90%. È stato obiettato che tali risultati possano essere in rapporto, oltre ai possibili *bias* che possono caratterizzare gli studi con disegno non a doppio cieco, ad un "effetto placebo" indotto dall'impianto del dispositivo. Al fine di indagare tale possibile meccanismo d'azione sono stati condotti due studi con disegno a doppio cieco nei quali pazienti con SVV recidivante sono stati sottoposti ad impianto di PM e randomizzati a "PM-on" e "PM-off"^{8,9}. Non è emersa una significativa riduzione delle recidive sincopali nel braccio "PM-on" e gli autori di entrambi gli studi hanno concluso che il meccanismo col quale il PM può prevenire le recidive sincopali è fondamentalmente un "effetto placebo". Tale conclusione è stata successivamente negata in un'analisi di vari trial nella quale non è emersa una superiorità del placebo rispetto al "non trattamento" nell'incidenza delle recidive sincopali¹⁰.

Su questo scenario piuttosto confuso, con risultati e soprattutto con interpretazioni contrastanti, è stato condotto lo studio ISSUE-3¹¹, con disegno a doppio cieco, nel quale è stata utilizzata una nuova metodica al fine di selezionare pazienti con più *chance* di rispondere al trattamento col PM. A 511 pazienti (età media 63 ± 12 anni) con SVV ricorrente (≥3 episodi negli ultimi 2 anni) è stato impiantato un *loop recorder* (ILR) ed il PM è stato proposto soltanto a quelli che durante la prima recidiva sincopale presentavano una pausa cardiaca ≥3 s (da arresto sinusale o da blocco atrioventricolare) oppure una pausa ≥6 s, anche in assenza di sintomi; 77 pazienti sono stati sottoposti ad impianto di PM (DDD con *rate-drop response*) e randomizzati a "PM-on" e "PM-off". Durante un follow-up di 2 anni l'incidenza di recidive sincopali era significativamente più bassa nel braccio "PM-on" (25%) rispetto a quello "PM-off" (57%). In questo studio è stato pertanto dimostrato con metodologia adeguata che nei pazienti con asistolia durante SVV spontanea il PM è in grado di ridurre le recidive sincopali. I risultati possono essere definiti buoni ma non eccellenti in quanto nei pazienti con PM funzionante le recidive non sono state trascurabili (25% a 2 anni); ciò dipende verosimilmente dal fatto che il PM può agire su una componente importante quale l'asistolia ma non sulla concomitante ipotensione arteriosa.

I risultati dello studio ISSUE-3 suggeriscono pertanto che nei pazienti di età >40 anni con SVV recidivante è indicato l'impianto di un ILR e successivamente di un PM, qualora si documenti un'asistolia in occasione della recidiva sincopale. Tuttavia vale per l'ISSUE-3 lo stesso paradosso degli altri trial clinici randomizzati e cioè che essi rappresentano il modo migliore per valutare se un trattamento è efficace, ma sono inadeguati per individuare chi realmente ne beneficerà; ciò dipende in buona parte da una selezione molto rigida dei pazienti, come conseguenza della quale la popolazione oggetto dello studio è diversa da quella che si incontra nella pratica clinica. A tal proposito nell'ISSUE-3 sono stati esclusi pazienti con bradicardia sinusale, con ipersensibilità seno-carotidea, con ipotensione ortostatica sintomatica, con tachiaritmie sopraventricolari, affezioni che si trovano frequentemente associate alla SVV nei soggetti anziani¹. In uno studio italiano multicentrico è emerso che nell'ambito dei pazienti con cardiopatia organica circa il 50%

LO STUDIO ISSUE-3

degli episodi sincopali sono di origine neuromediata¹². Poiché nell'ISSUE-3 sono stati esclusi pazienti con importante cardiopatia, non disponiamo al momento di dati utili alla gestione di tali pazienti.

Brignole et al.¹¹ hanno il merito di aver introdotto un nuovo metodo per identificare pazienti con SVV nei quali il PM può essere efficace nella prevenzione delle recidive sincopali. Non sfugge tuttavia che occorre impiantare molti ILR per identificare un numero relativamente ristretto di soggetti che possano trarre beneficio dall'impianto del PM. Infatti un ILR è stato impiantato a 511 pazienti con SVV, mentre il PM soltanto a 77 (15%), con asistolia documentata durante recidiva sincopale. Come tutti i metodi di nuova introduzione, anche quello di Brignole et al. può essere migliorato attraverso contributi di sottostudi dell'ISSUE-3 e di futuri studi.

Come sottolineato dagli autori dell'ISSUE-3, il fatto che un trattamento sia efficace non significa che sia indicato, anche perché bisogna considerare le complicanze legate all'impianto del PM, riportate nel 6% dei pazienti. Poiché la SVV è benigna in termini di incidenza di eventi cardiovascolari, vanno candidati all'impianto di ILR soltanto quei pazienti con fratture secondarie alla perdita di coscienza e quelli con qualità di vita fortemente condizionata dagli episodi di SVV. A tal proposito merita di essere menzionato il "riflesso oculo-bradicardico"¹³ che può comportare un sovrautilizzo del PM se dietro alla registrazione elettrocardiografica di asistolia non vi siano le condizioni cliniche sopra riferite che pongono le reali indicazioni all'impianto del dispositivo.

BIBLIOGRAFIA

- Alboni P, Brignole M, Degli Uberti EC. Is vasovagal syncope a disease? *Europace* 2007;9:83-7.
- Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91:1006-8.
- Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? *Clin Auton Res* 2008;18:170-8.
- Alboni P. Therapy of vasovagal syncope: to prevent the vasovagal reflex or to treat the impending reflex? *Europace* 2010;12:776-8.
- Ammirati F, Colivicchi F, Santini M; Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-7.
- Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. 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.
- Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102:294-9.
- Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al.; VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224-9.
- Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al.; Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741-8.
- Brignole M, Sutton R. Pacing for neurally mediated syncope: is placebo powerless? *Europace* 2007;9:31-3.
- Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al.; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566-71.
- Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with and without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921-8.
- Alboni P. The cardiologist's "oculobradycardial" reflex: a potential risk of overtreatment by utilizing the event recorder in the diagnosis of unexplained syncope. *G Ital Cardiol* 1997;27:1334-6.

IL PUNTO DI VISTA DI FRANCO GIADA E ANTONIO RAVIELE

La sincope vasovagale

Le sincopi neuromediate sono la causa più frequente di sincope. Esse vengono distinte in sincope vasovagale (SVV) (comune in tutte le decadi della vita, ne è colpito un soggetto su due, compresi i giovani in buona salute), sincope seno-carotidea e sincope situazionale¹. Lo studio ISSUE-3 si occupa della terapia con pacemaker (PM) nei pazienti con SVV recidivante.

Fisiopatologia

La SVV è dovuta ad un riflesso paradossale, nell'ambito di un sistema nervoso autonomo normo-funzionante ma ipersensibile a stress ortostatici e/o emotivi. La sua fisiopatologia non è ancora del tutto chiara, ma la spiegazione più accreditata, almeno per quanto riguarda la forma legata all'ortostatismo protratto, rimane quella neuro-cardiogenica¹. L'aumento del *pooling* venoso associato all'ortostatismo comporta una riduzione del ritorno venoso e quindi della gettata cardiaca. A queste modificazioni segue una fase di compenso, costituita da un'attivazione simpatica, con vasocostrizione periferica ed aumento dell'inotropismo e cronotropismo cardiaco. Nei soggetti con predisposizione alla SVV, si avrebbe una risposta esagerata di tali meccanismi di compenso che fungerebbe da *trigger* per lo scatenamento del riflesso neuromediato. L'aumentata contrazione ventricolare porterebbe all'attivazione dei meccanoettori cardiaci con conseguenti afferenze inibitorie ai centri vasomotori midollari. Ne risulterebbe una contemporanea riduzione del tono simpatico e un'attivazione parasimpatica mediata dal nervo vago, con conseguenti vasodilatazione, bradicardia, ipotensione e perdita di coscienza.

Prognosi e storia naturale

I pazienti con SVV hanno morbilità e mortalità sovrapponibili alla popolazione generale; quelli con numerosi episodi sincopali sono però esposti al rischio di traumi legati alla perdita di coscienza e possono soffrire di una sensibile limitazione funzionale e psicologica². Un importante aspetto della storia naturale delle SVV è la loro ciclicità. La sintomatologia in questa affezione tende cioè a manifestarsi a "grappolo", con periodi di recrudescenza alternati a periodi più o meno lunghi di quiescenza. Tale comportamento pone il problema di quando iniziare e soprattutto sino a quando protrarre un intervento terapeutico.

Strategia terapeutica

Data la sostanziale benignità della prognosi, lo scopo della terapia non è quello di prolungare l'aspettativa di vita, ma piut-

tosto quello di evitare i possibili traumi associati agli episodi sincopali e di migliorare la qualità di vita. Un'adeguata rassicurazione ed informazione sulla benignità della patologia porta già di per sé, nella maggioranza dei casi, ad un netto miglioramento del quadro clinico con una riduzione significativa delle ricorrenze sincopali. Pertanto, secondo le attuali linee guida, i soggetti che necessitano di un trattamento specifico sono solo i pazienti che continuano ad avere sincopi recidivanti dopo essere stati rassicurati, i pazienti con sincopi non precedute da prodromi e/o fattori scatenanti e/o associate a traumi severi ed i pazienti con professioni considerate a rischio (piloti, autisti, ecc.)¹. I presidi terapeutici attualmente disponibili per il trattamento delle SVV possono essere suddivisi nei seguenti gruppi principali: terapia comportamentale, terapia farmacologica e terapia elettrica.

La *terapia comportamentale*, basata su norme semplici come bere molto, mangiare salato, schivare forti emozioni, ricorrere a manovre contropressorie in caso di prodromi, eliminare farmaci ipotensivi ed evitare l'ortostatismo prolungato (soprattutto in ambienti caldi ed affollati), è in genere ben tollerata, è a costo zero ed è solitamente in grado di ridurre significativamente le recidive sincopali; essa è raccomandata, in tutti i pazienti, come terapia iniziale.

La *terapia farmacologica* utilizza numerosi farmaci con meccanismi d'azione diversi, come betabloccanti, alfa-agonisti, inibitori del reuptake della serotonina, disopiramide, ecc., nel tentativo di prevenire od inibire il riflesso neuromediato responsabile delle SVV. Tutti questi farmaci, però, anche se efficaci in studi aperti si sono dimostrati deludenti (tranne alcune eccezioni) quando testati in studi controllati con placebo; il loro impiego, pertanto, nel trattamento delle sincopi vasovagali è ancora controverso.

Infine, la *terapia elettrica* consiste nell'impianto di un PM.

Terapia elettrica con pacemaker

Il razionale dell'impiego del PM nel trattamento delle SVV è dato dal tentativo di combattere la bradicardia riflessa legata all'ipertono vagale, che può essere anche molto marcata fino a produrre asistolie prolungate della durata di vari secondi. L'impianto di PM monocamerale ventricolare, in realtà, non è risultato efficace, mentre l'impianto di PM bicamerale è apparso associato ad una riduzione significativa delle recidive sincopali in pazienti con tilt test positivo e componente cardioinibitoria variabile in alcuni studi non randomizzati³⁻⁵ e in tre studi randomizzati⁶⁻⁸. Tutti gli studi suddetti, però, non erano controllati con placebo, cioè i pazienti randomizzati al braccio controllo non erano sottoposti a impianto di PM e perciò i benefici osservati nel gruppo trattato potrebbero essere semplicemente dovuti ad un effetto placebo legato all'atto chirurgico e al senso di protezione e sicurezza derivato dall'impianto di un dispositivo. Infatti, due successivi studi randomizzati e controllati con placebo, nei quali tutti i pazienti arruolati venivano sottoposti ad impianto di PM e successivamente randomizzati a pacing attivo o pacing inattivo (il PM veniva cioè programmato solo in funzione diagnostica), non sono riusciti a dimostrare la superiorità del pacing attivo rispetto al placebo^{9,10}. Per tale motivo, le attuali linee guida pongono l'impianto di PM come indicazione di classe IIb.

Lo studio ISSUE-3

Lo studio ISSUE-3 è un trial internazionale multicentrico, randomizzato e controllato, sugli effetti terapeutici del PM bica-

merale nei pazienti con SVV clinicamente severe e documentazione mediante *loop recorder* impiantabile (ILR) di bradicardia o asistolia durante sincope spontanea¹¹. Esso documenta per la prima volta, in un trial randomizzato e controllato (tutti i pazienti arruolati sono stati impiantati con PM bicamerale con funzione *rate-drop response* e successivamente randomizzati in doppio cieco a pacing attivo o pacing inattivo) l'efficacia del PM nel ridurre in modo significativo le recidive sincopali.

Razionale

I risultati negativi dei precedenti studi controllati, secondo l'interpretazione dei ricercatori dello studio ISSUE-3, troverebbero spiegazione nella scarsa corrispondenza tra il *pattern* emodinamico osservato durante la sincope tilt-indotta e quello della sincope spontanea. Nei pazienti con SVV, infatti, è possibile registrare mediante ILR importanti fenomeni di cardioinibizione (bradicardie severe e asistolie) anche in caso di risposta vasodepressiva durante la sincope tilt-indotta e viceversa. Nei precedenti studi, quindi, nei quali l'indicazione al pacing si basava sul comportamento emodinamico durante tilt test, sarebbero stati impiantati con PM anche pazienti con SVV prevalentemente vasodepressiva e perciò *non-responder* al pacing. Nell'ISSUE-3, invece, sono stati avviati all'impianto di PM solo i pazienti nei quali l'ILR documentava bradicardia o asistolia durante la sincope spontanea e quindi potenzialmente più sensibili al pacing cardiaco.

Limiti dello studio

Lo studio presenta delle limitazioni, alcune delle quali ammesse anche dagli stessi autori. Innanzitutto, mancando lo *screening log*, non è possibile valutare il reale impatto clinico dello studio, cioè non è possibile sapere quanti dei pazienti che normalmente vengono valutati per SVV soddisfano i criteri ISSUE-3 e quindi necessitano della strategia diagnostico-terapeutica proposta. Inoltre, non vengono riportati i dati inerenti al follow-up dei pazienti nei quali l'ILR non è riuscito a documentare la sincope spontanea (la grande maggioranza della popolazione esaminata). Tale informazione sarebbe risultata utile per confrontare l'outcome di questi pazienti che non hanno ricevuto trattamenti specifici, con quello dei pazienti impiantati con PM. Infine, l'outcome primario dello studio è stato il tempo alla prima recidiva sincopale nel follow-up. Aver invece considerato il "carico" sincopale, cioè la frequenza sincopale nell'unità di tempo, assieme alle recidive presincopali, avrebbe costituito un risultato clinico estremamente più convincente.

Informazioni mancanti

Nel lavoro non sono riportate una serie di importanti informazioni che probabilmente costituiranno il substrato per pubblicazioni future. Ad esempio, non è riportata la corrispondenza tra la risposta al tilt test iniziale e quanto riscontrato, invece, durante la sincope spontanea registrata con ILR. Tale relazione, anche se già riportata in studi precedenti, avrebbe potuto chiarire in quanti pazienti si sarebbe potuto evitare l'utilizzo dell'ILR e procedere direttamente all'impianto di PM. Inoltre, non è segnalato se, dopo l'impianto di PM, l'ILR era rimosso. La registrazione con ILR del comportamento del PM durante la recidiva sincopale avrebbe potuto fornire dati preziosi sulla reale utilità del pacing. Infine, non sono riportati dati sulla qualità di vita dei pazienti, né sul numero di interventi del PM in modalità *rate-drop response*. Tale algoritmo, notoriamente poco specifico e associato ad aumenti della frequenza cardiaca spesso inap-

LO STUDIO ISSUE-3

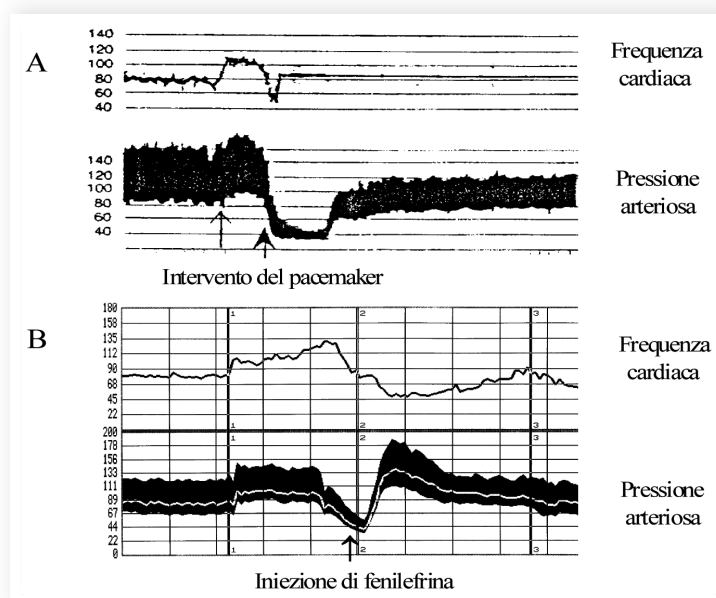


Figura 1. Effetti dell'intervento del pacemaker (A) e della somministrazione di fenilefrina (B) durante la sincope tilt-indotta. Il pacemaker vicaria la bradicardia ma non risulta efficace nell'ostacolare l'ipotensione e quindi nell'abortire la sincope. La fenilefrina determina un rapido incremento della pressione arteriosa capace di abortire la sincope, nonostante un'ulteriore riduzione della frequenza cardiaca.

propriati, può infatti determinare fastidiose palpitazioni che minano la qualità di vita dei pazienti.

Ricaduta clinica

Gli autori sostengono che la riduzione delle recidive sincopali nel braccio randomizzato a trattamento attivo giustifica l'approccio terapeutico invasivo proposto. A tal proposito vanno fatte alcune considerazioni, in quanto non sempre ciò che risulta significativo dal punto di vista statistico lo è poi anche dal punto di vista clinico. Il rischio di complicazioni legate all'impianto di PM, sia a breve termine (riportate nel 6% dei pazienti nel presente studio) che soprattutto a lungo termine (che in soggetti con lunga aspettativa di vita quali i pazienti con SVV rappresentano una possibilità reale), impone estrema cautela prima di consigliare una terapia "senza ritorno" come il pacing cardiaco definitivo in un'affezione clinicamente benigna. Inoltre, la strategia ISSUE-3 risulta piuttosto indagosa, lunga e costosa: bisogna posizionare l'ILR in 511 pazienti e seguirli per 1 anno per impiantarne 89 con il PM, al fine di evitare 1 recidiva sincopale ogni 23 pazienti trattati (*number needed to treat=23*). Infine, il pacing non rappresenta una terapia completamente efficace. Infatti, anche alcuni pazienti con PM attivo hanno sperimentato recidive sincopali durante il follow-up. Questo, anche a detta degli autori, testimonia l'incapacità del PM di vicariare l'onnipresente componente vasodepressiva del riflesso vasovagale. Negli studi in acuto durante tilt test, infatti, il trattamento della cardioinibizione con pacing non è risultato sufficiente ad abortire la sincope, ma solo a prolungarne i prodromi o a trasformarla in presincope. Al contrario, la somministrazione per via endovenosa durante la sincope tilt-indotta di un bolo di fenilefrina (potente farmaco vasoconstrictore a rapida azione) è risultata efficace nel correggere l'ipotensione e nell'abortire la sincope¹², pur determinando (per il noto riflesso barorecettoriale) un'ulteriore riduzione della frequenza cardiaca (Figura 1). Tutto ciò sottolinea il ruolo fondamentale giocato dall'ipotensione nel determinismo del-

la perdita di coscienza durante la SVV. In realtà, il riflesso cardioinibitorio, anche quando presente, è per lo più tardivo e secondario al riflesso vasodilatatore nella stragrande maggioranza dei casi.

In conclusione, l'ISSUE-3 è uno studio intrigante e metodologicamente ben condotto che fa intravedere un possibile utilizzo del PM in un gruppo estremamente selezionato di pazienti con SVV recidivanti. Il suo reale impatto nella pratica clinica corrente, però, potrà essere chiarito solo da ulteriori studi su popolazioni molto più consistenti di pazienti. Non ci si può basare, infatti, su un solo trial, condotto su un numero relativamente esiguo di soggetti e con una significatività statistica ai limiti ($p=0.04$) per dichiarare l'utilità di una terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
2. Giada F, Silvestri I, Rossillo A, Nicotera PG, Foglia Manzillo G, Raviele A. Psychiatric profile, quality of life and risk of syncopal recurrence in patients with tilt-induced vasovagal syncope. *Europace* 2005;7:465-71.
3. Petersen ME, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, Ingram A, Williams T, Sutton R. Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994;71:274-81.
4. Benditt DG, Sutton R, Gammage MD, et al. Clinical experience with Thera DR rate-drop response pacing algorithm in carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. *The International Rate-Drop Investigators Group. Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(3 Pt 2):832-9.
5. Sheldon R, Koshman ML, Wilson W, Kieser T, Rose S. Effect of dual-chamber pacing with automatic rate-drop sensing on recurrent neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1998;81:158-62.

6. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. 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.
7. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102:294-9.
8. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M; Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-7.
9. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al.; VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with re-current severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224-9.
10. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al.; Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741-8.
11. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al.; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566-71.
12. Raviele A, Giada F, Gasparini G. Efficacy of a patient-activated pharmacologic pump using phenylephrine as active drug and prodromal symptoms as a marker of imminent loss of consciousness to abort tilt-induced syncope. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:320-1.