

# Simposio Multidisciplinare sulla Sincope Brescia, 9 maggio 2009

## **Prospettive attuali e future nella terapia della sincope: terapia farmacologica, tilt training, quando il PM**

**Claudio Pedrinazzi**

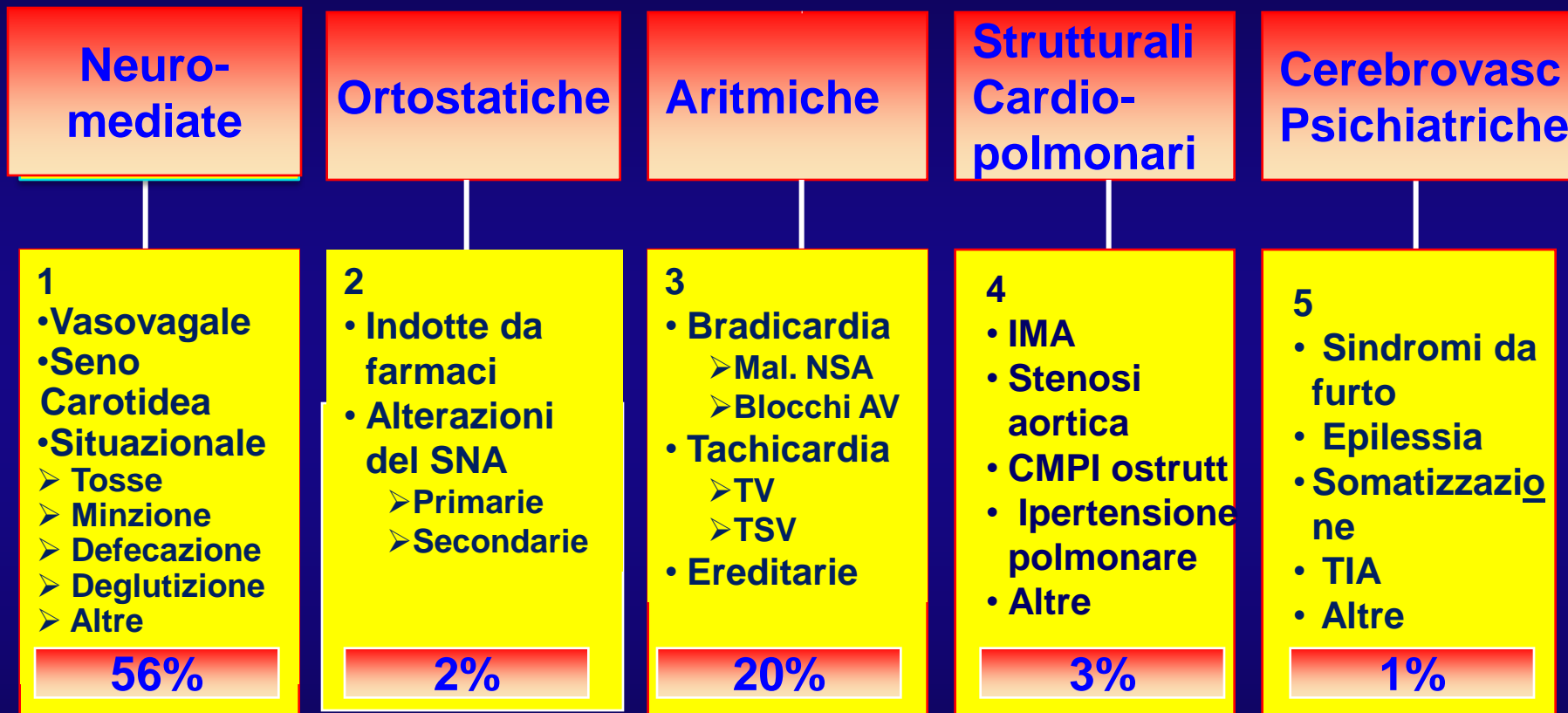
U.O. Cardiologia

Dipartimento Cardiocerebrovascolare

A.O. Ospedale Maggiore di Crema



# Cause di perdita di coscienza in pazienti che afferiscono a centri della sincope



**Cause non note = 18%**



# Principi di trattamento della sincope neuromediata

- Obiettivi del trattamento:
  - Prevenzione immediata della pdc (in corso di prodromi)
    - Manovre di contropressione, es. Incrociare le gambe, handgrip
    - Posizione clinostatica
  - Prevenzione a lungo termine
    - Educazione, rassicurazione
    - Espansione volume plasmatico
    - Tilt training
    - Terapia farmacologica
    - Pacing



# Principi di trattamento della sincope neuromediata

- Obiettivi del trattamento:

- Prevenzione immediata della pdc (in corso di prodromi)

- Manovre di contropressione, es. Incrociare le gambe, handgrip
- Posizione clinostatica

- Prevenzione a lungo termine

- Educazione, rassicurazione
- Espansione volume plasmatico
- Tilt training
- Terapia farmacologica
- Pacing



# Manuale di istruzioni Per il paziente

## Istruzioni sulle manovre di contropressione

Usi queste manovre come misura preventiva o quando avverte qualche sintomo di una sincope incipiente. Le esegua regolarmente, anche quando non avverte sintomi.



**Hand grip** consiste nella contrazione volontaria e massimale di una palla di gomma (approssimativamente del diametro di 5-6 cm) tenuta nella mano dominante per il tempo massimo tollerato o fino alla completa scomparsa dei sintomi.

**Leg crossing** consiste nell'incrociare le gambe combinando la contrazione dei muscoli delle gambe e dell'addome per il massimo tempo tollerato o fino alla scomparsa dei sintomi.



**Arm tensing** consiste nella massima contrazione isometrica tollerata delle due braccia ottenuta agganciando una mano all'altra e tirando contemporaneamente verso l'esterno per il massimo tempo tollerato o fino alla completa scomparsa dei sintomi.

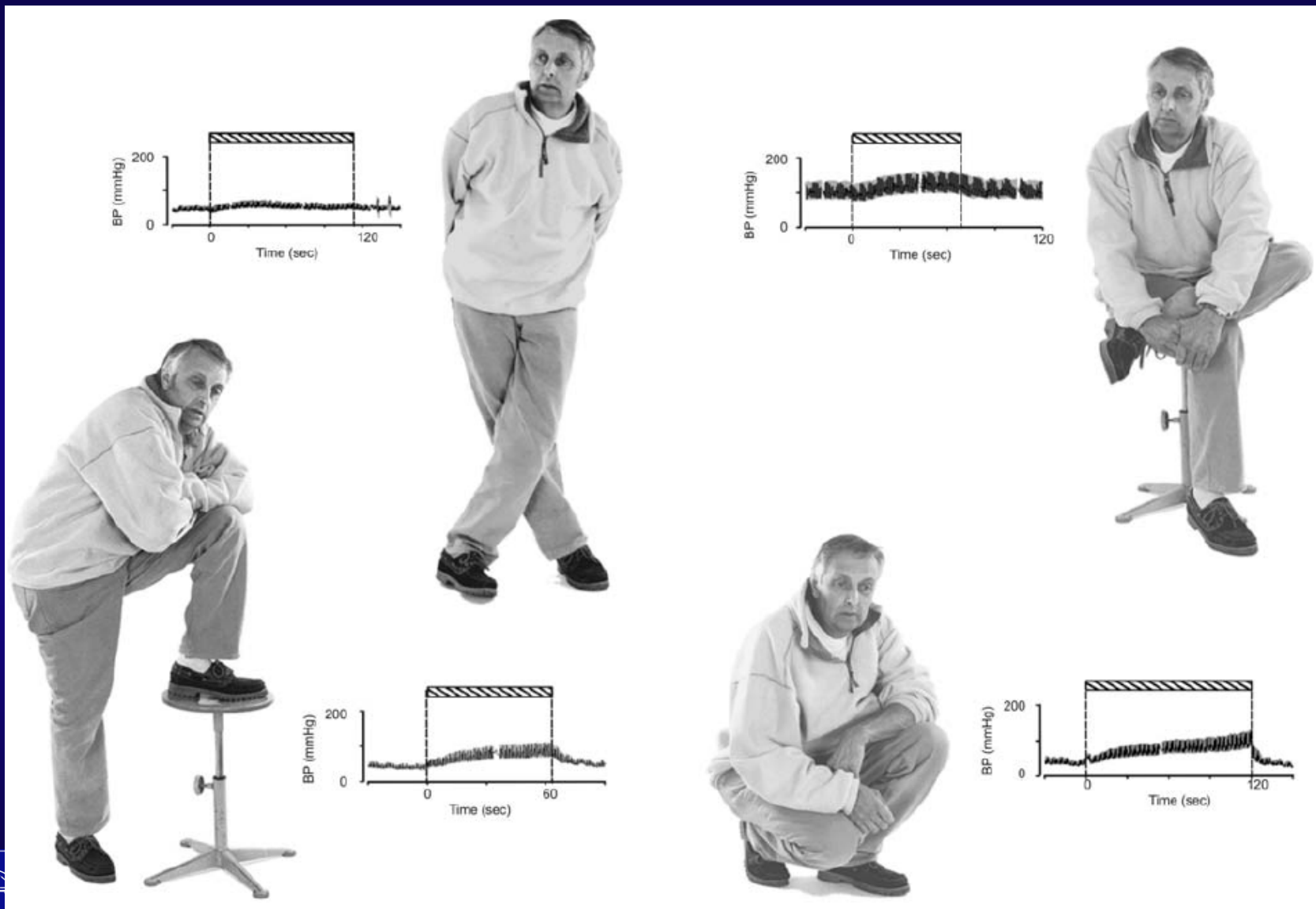


# Manovre di contropressione

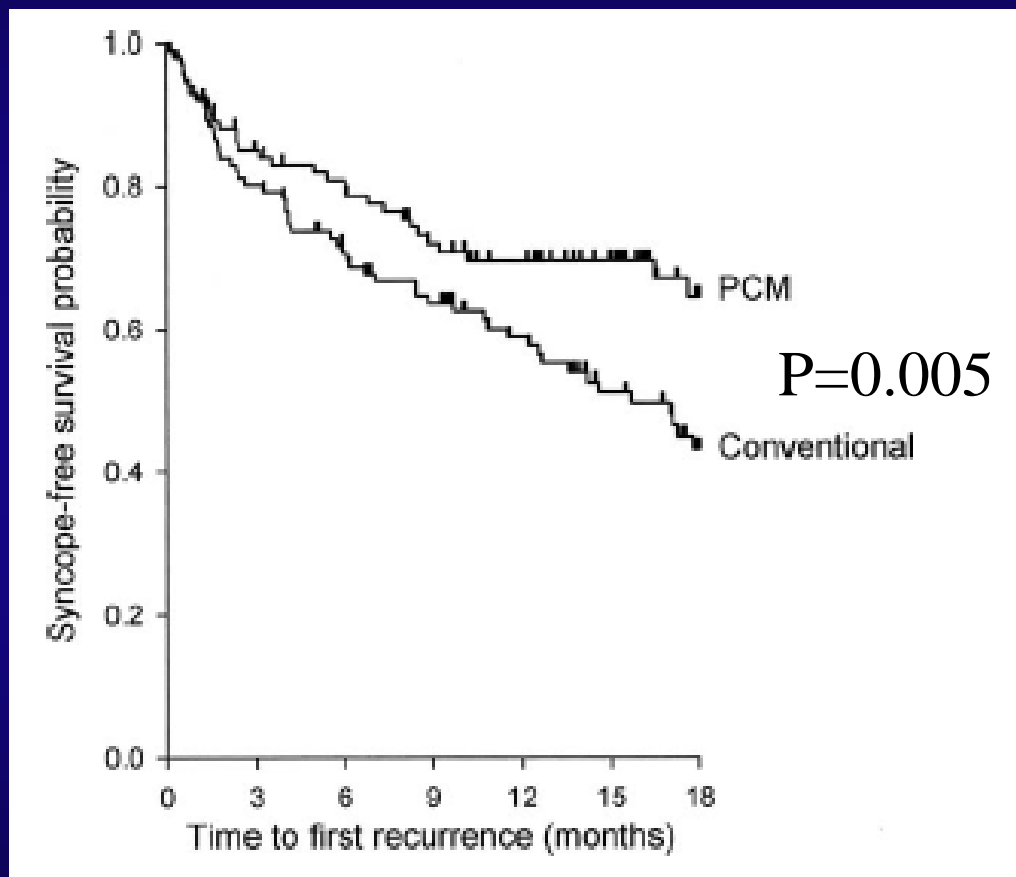
Maneuver	Instruction
Leg crossing	Cross one leg over the other at thigh level while standing or sitting.
Limb and/or abdominal contraction	Contract leg musculature and/or abdomen while standing. This can be done also while leg crossing.
Isometric arm counterpressure maneuvers	Maximal voluntary contraction of a rubber ball taken in the dominant hand or maximum tolerated isometric contraction of both arms achieved by gripping one hand with the other and abducting both arms at the same time.
Bending forward	Lowering the head to heart level while standing or sitting.
Squatting	Sit on the heels. A variant is to kneel down, pretending to lace a shoe or standing on one foot while placing the other on an elevated surface with bending of the trunk (foot on chair maneuver) .
Toe raising	Rise onto the front of the feet, maintain calf contraction and return to flat-stance position.
Knee flexion	March on the spot.



# Manovre di contropressione: effetti emodinamici



# Efficacia delle manovre di contropressione nella sincope neuromediata: PC-trial



*Van Dijk et al. JACC 2006*



# Principi di trattamento della sincope neuromediata

- Obiettivi del trattamento:

- Prevenzione immediata della pdc (in corso di prodromi)

- Manovre di contropressione, es. Incrociare le gambe, handgrip
- Posizione clinostatica

- Prevenzione a lungo termine

- Educazione, rassicurazione
- Espansione volume plasmatico
- Tilt training
- Terapia farmacologica
- Pacing



# Educazione: consigli utili per evitare la sincope

- Evitare situazioni già note al paziente come potenziali cause di episodi sincopali
- Evitare la stazione eretta prolungata
- Evitare gli ambienti caldi e affollati
- Non praticare esercizio fisico intenso in luoghi caldi
- Ridurre la terapia antipertensiva (in particolare i vasodilatatori) in caso di sincope ortostatica
- Assumere la posizione supina dopo i pasti in caso di sincope postprandiale
- Usare calze elastiche
- Per gli uomini:
  - Mangere da seduti in caso di sincope post-minzionale
  - Non assumere alfa litici in caso di ipertrofia prostatica



# Espansione di volume

- Aumentare l'apporto dietetico di sodio
  - Introito giornaliero di sale pari ad almeno 10 g (180 mmol)
  - Aumento ponderale di 1-2 kg
- Idratazione
  - 2-2.5 l di liquidi al giorno
  - Evitare di avere urine concentrate
  - Carico idrico prima di alzarsi dal letto (ipotensione ortostatica)
- Utilizzo di integratori idro-salini
- Utilizzo di barrette contenenti sali minerali
- Esercizio fisico moderato



# Tilt training: basi fisiopatologiche

- Bassa riproducibilità del tilt test positivo
- Lo stress ortostatico ripetuto potrebbe portare ad una migliore regolazione dei meccanismi di controllo dell'apparato cardiovascolare
- L'esatto meccanismo fisiopatologico è ancora sconosciuto



# Riproducibilità del tilt test

Table 1. – *Studies on the reproducibility of tilt table testing*

Study	Time interval	N	Reproducibility of a positive tilt test (%)	Reproducibility of a negative tilt test (%)
1. Sagritta	1 week	127	80	80
Sauleda <sup>25</sup>	2 weeks		53	83
2. Wu <sup>30</sup>	same day	123	34	90
(6 hours)				
3. Kochiadis <sup>32</sup>	1 week	35	60	/
4. Pavri <sup>33</sup>	1 day	193	49	94
5. Ruiz <sup>34</sup>	9.8 ± 8.2 days	64	54.5	84.3
6. de Buitleir <sup>35</sup>	5 minutes	19	57	94
7. Brooks <sup>36</sup>	1 day	86	37	80
8. Raviele <sup>37</sup>	3 days	14	71	/
9. Fitzpatrick <sup>38</sup>	/	31	77	/
10. Blanc <sup>39</sup>	7 days	13	62	/

/ = not available

Reproducibility of a positive or negative tilt test: reproducibility of a positive or negative response between two tests.



# Tilt training

- Obiettivi
  - Aumentare la tolleranza all'ortostatismo
  - Ridurre l'eccessiva attività autonoma riflessa
  - Ridurre gli episodi sincopali
- Tecnica
  - (Fase iniziale intra-ospedaliera con tilt test senza potenziamento ripetuti fino ad ottenere esame negativo)
  - Prescrizione di periodi di mantenimento della stazione eretta contro una parete
  - Cominciare con 3-5 minuti 2 volte al giorno
  - Aumentare di 5 minuti la settimana fino a raggiungere una durata di 30 minuti



# Tilt training: studi a favore

- Reybrouck, et al. : Efficacia a lungo termine
  - 38 pazienti effettuano tilt training domiciliare
  - 82% di pazienti liberi da sincope durante il follow-up
  - 29 pazienti hanno abbandonato la terapia dopo 43 mesi di follow-up
  - Conclusioni: Il tilt training è efficace ma la compliance può costituire un problema in questo tipo di terapia



# Tilt training: studi contro

- Foglia-Manzillo et al.\*: efficacia a breve termine
  - 68 pazienti
    - 35 tilt training
    - 33 controlli
  - Tilt test ripetuto dopo 3 settimana
  - 19 (59%) del gruppo tilt training e 18 (60%) controlli hanno un tilt test positivo
  - Il tilt training non si è dimostrato efficace nel ridurre la percentuale di positività del tilt test
  - Vi è stata bassa compliance al trattamento nella maggior parte dei pazienti con sincope recidivante.



# Tilt training: studi contro

**Table I.**  
Baseline Characteristics of the Patients

	<b>Tilt Training (n = 16)</b>	<b>Controls (n = 17)</b>	<b>P</b>
Gender (M/F)	9/7	11/6	0.619
Age (yr) mean $\pm$ SD (range)	41 $\pm$ 16 (21–68)	37 $\pm$ 15 (16–60)	0.407
Lifetime syncopal Hx	2 (2–8)	5 (2–20)	0.025
Lifetime presyncopal Hx	0 (0–4)	0 (0–20)	0.935
Tilt-duration (min)	40 (4–43)	39 (3–44)	0.563
Classified type			0.708
Cardioinhibitory/Mixed	4	6	
Vasodepressor	12	11	

Median (range), M = male, F = female, yr = years old; Hx = history; min = minutes.

*On et al., PACE 2007; 30: 638-643.*



# Follow-up clinico

**Table V.**  
Recurrence of Spontaneous Syncope or Presyncope

	<b>Tilt Training (n = 14)</b>	<b>Controls (n = 17)</b>	<b>P</b>
FU months	17.2 ± 3.0	16.6 ± 3.2	0.585
Syncope	7.1% (1 patient)	11.8% (2 patients)	0.575
Presyncope	35.7% (5 patient)	35.3% (6 patients)	0.756
Syncope or presyncope	42.9% (6 patient)	47.1% (8 patients)	0.815

FU = follow-up, mean ± SD.

*On et al., PACE 2007; 30: 638-643.*



# Linee Guida ESC

- Tilt training nei pazienti con sincope vasovagale

**CLASSE II**



# Terapia farmacologica

- Fludrocortisone
- Beta bloccanti
- SSRI (Selective Serotonin  
Re-Uptake Inhibitor)
- Vasocostrittori (midodrina)

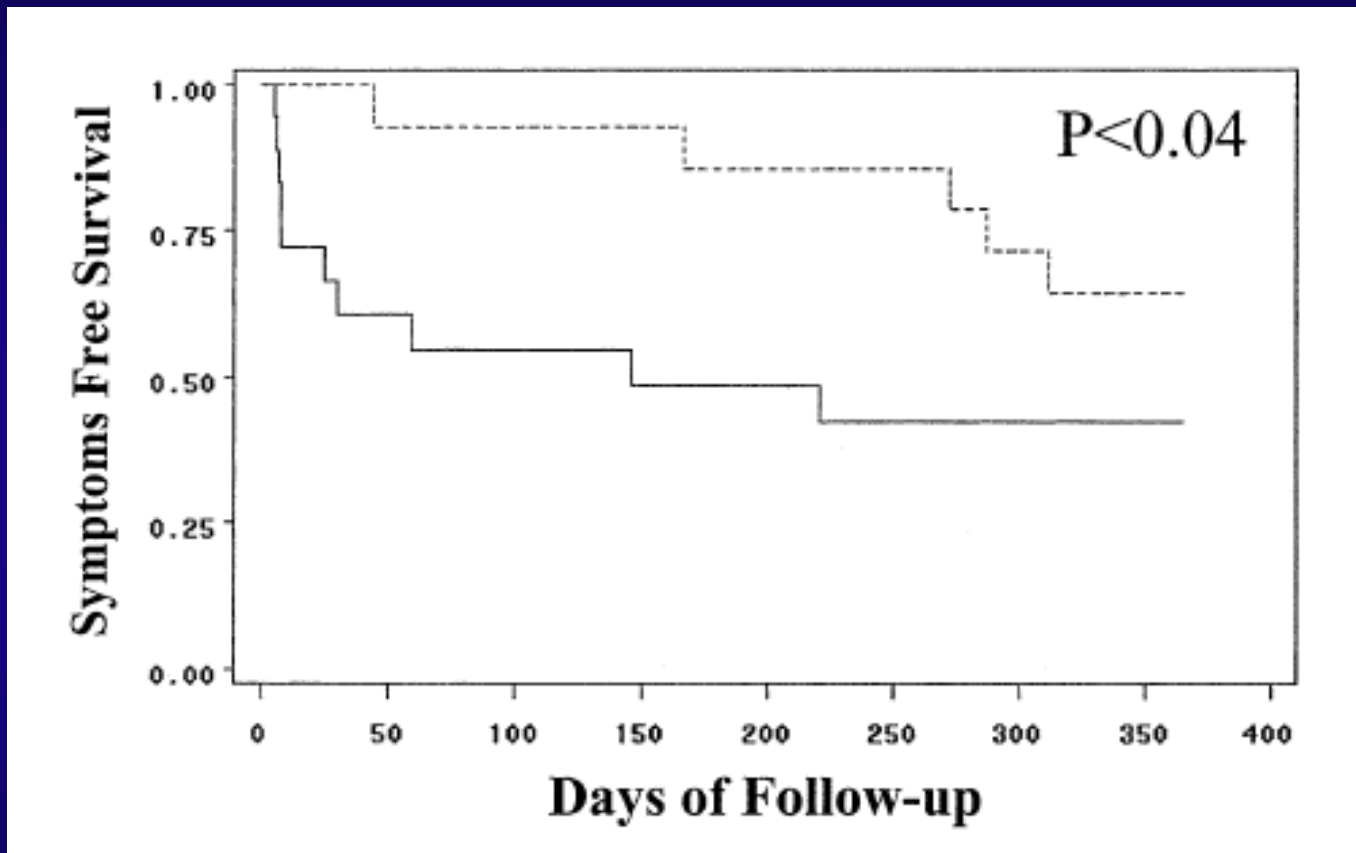


# Fludrocortisone

- Mineralcorticoide sintetico che provoca ritenzione di acqua e sodio
- Effetti collaterali: ipertensione (notturna), ipokaliemia
- Oribe et al. (1992): 85% dei pazienti tollera stress ortostatico senza sincope dopo 2 settimane di terapia con fludrocortisone a 0.1 mg/die
- Rowe et al. (2001): fludrocortisone non è più efficace del placebo nel ridurre l'incidenza di tilt test positivi e nel migliorare la qualità della vita



# Efficacia del fludrocortisone



*Salim et al. JACC 2005*



## Beta bloccanti: razionale

- In alcuni pazienti la sincope riflessa può essere indotta da eccessiva stimolazione dei meccanoettori ventricolari
- I beta bloccanti riducono la forza di contrazione ventricolare e la stimolazione dei meccanoettori
- Non prove certe



# Trials con beta bloccanti

**TABLE 1**  
Controlled Follow-Up Trials of Beta-Blocking Drug Therapy for Vasovagal Syncope

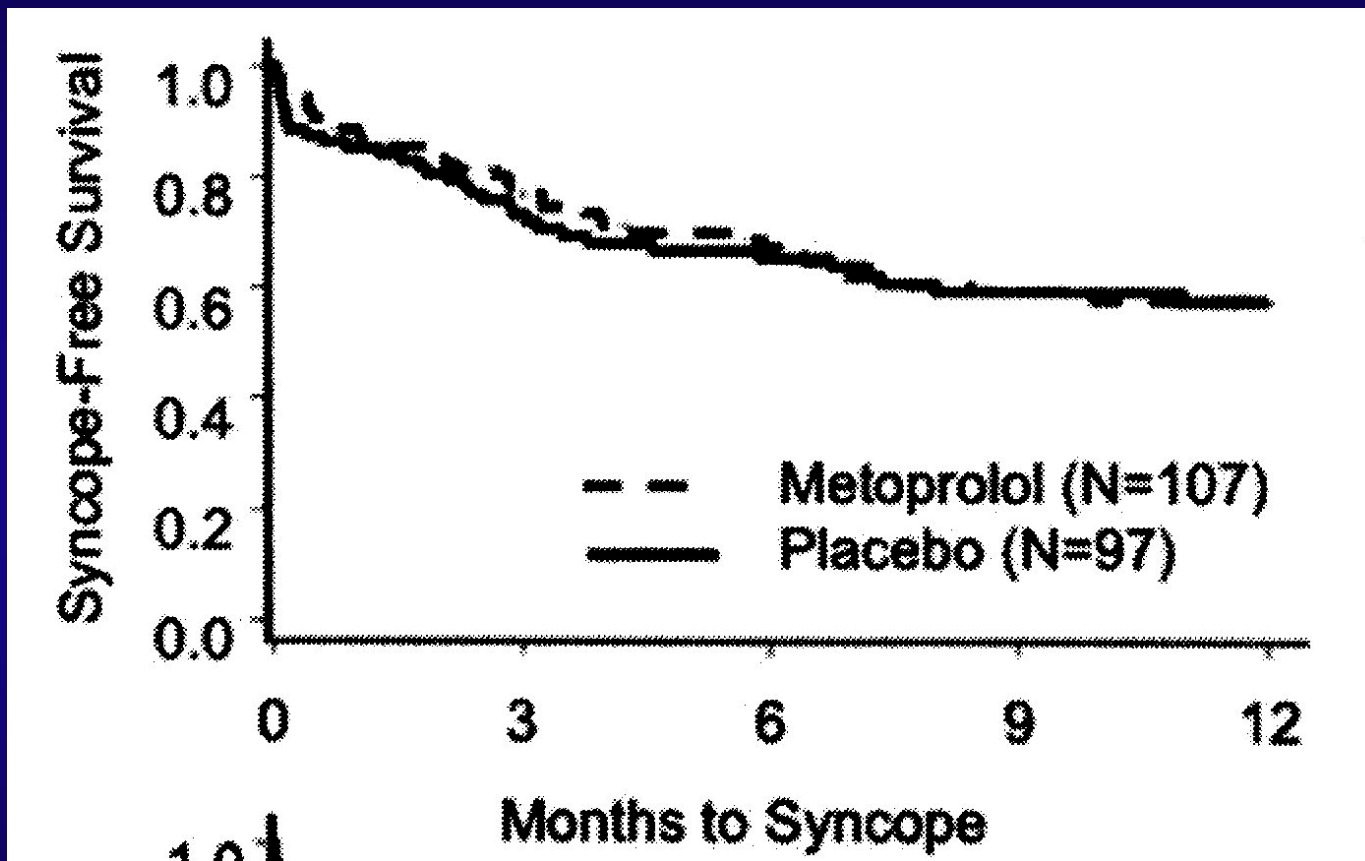
Authors	Study Design	Control Group	Active Drug	No. of Patients	Mean Age (years)	Follow-Up Duration (months)	Recurrence of Syncope		P Value	Note
							Active Arm	Control Arm		
Brignole et al. <sup>8</sup> 1992	RCT, single blind	Placebo	A	22	42 ± 21	10 ± 7	2/7 (29%)	4,715 (27%)	NS	Tilt-guided therapy
Sheldon et al. <sup>9</sup> 1996	Controlled, parallel	No therapy	A,M,N,P,T	153	39 ± 20	0–24 (observed) 12 (actuarial)	17/52 (32%) 28%	20/101 (28%) 28%	NS	Tilt+
Di Gerolamo et al. <sup>10</sup> 1998	RCT, unblind	No therapy	P	113	50 ± 19	12	11%	14%	NS	Tilt+
Madrid et al. <sup>11</sup> 2001	RCT, double blind	Placebo	A	50	32 ± 10	12	16/26 (61%)	11/24 (46%)	NS	Tilt+ and tilt–
Ventura et al. <sup>12</sup> 2002	RCT, single blind	Placebo	M,P	56	44 ± 18	12	8/28 (29%)	20/28 (71%)	0.004	Tilt+ and tilt–
Flevari et al. <sup>13</sup> 2002	RCT, cross-over, single blind	Placebo	P,N	30	41 ± 16	3 × 3	No difference in symptom recurrence and QoL		NS	Tilt+

A = atenolol; M = metoprolol; N = nadolol; P = propranolol; QoL = quality of life; RCT = randomized controlled trial; T = timolol.

*Brignole M, J Cardiovasc Electrophysiol 2003*



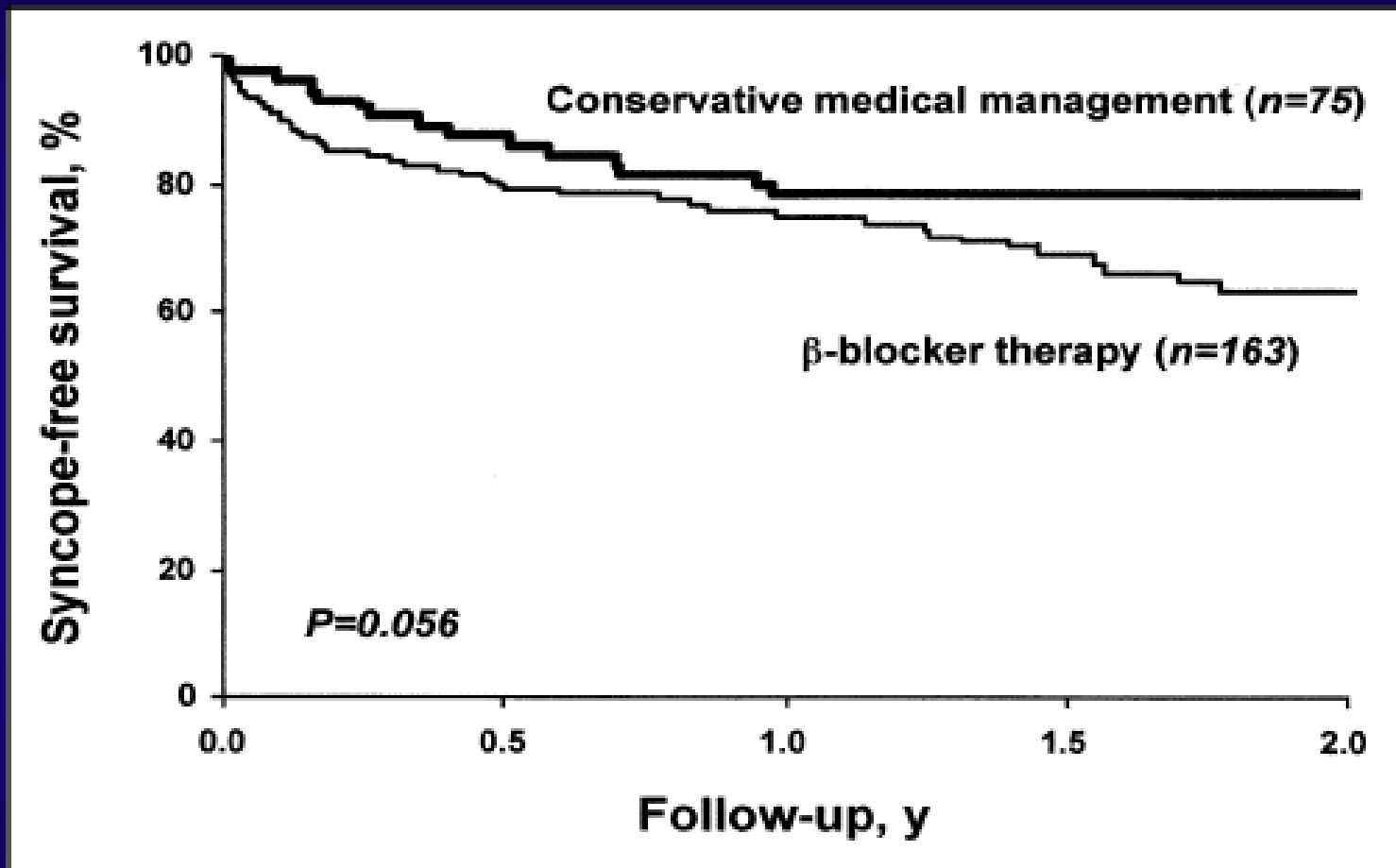
# Studio POST



*Sheldon et al., Circulation 2006*



# Placebo meglio del beta bloccante!!



*Alegria et al., Am J Cardiol 2003.*



# Paroxetina: razionale

- Si ipotizza che un'umentata risposta dei barocettori alla serotonina sia trigger della sincope neuromediata
- La paroxetina aumenta i livelli di serotonina a livello del SNC inducendo una down-regulation dei recettori post-sinaptici serotoninergici → riduzione della risposta barocettoriale anomala



# Efficacia della paroxetina nel trattamento della sincope neuromediata

Effects of Paroxetine Hydrochloride,  
A Selective Serotonin Reuptake Inhibitor,  
on Refractory Vasovagal Syncope:  
A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study

Enrico Di Girolamo, MD, Cesare Di Iorio, MD,\* Panfilo Sabatini, MD,\* Luigi Leonzio, MD,\*  
Carmela Barbone, MD, Antonio Barsotti, MD

*Chieti, Italy*

*JACC 1999;33:1227-30*

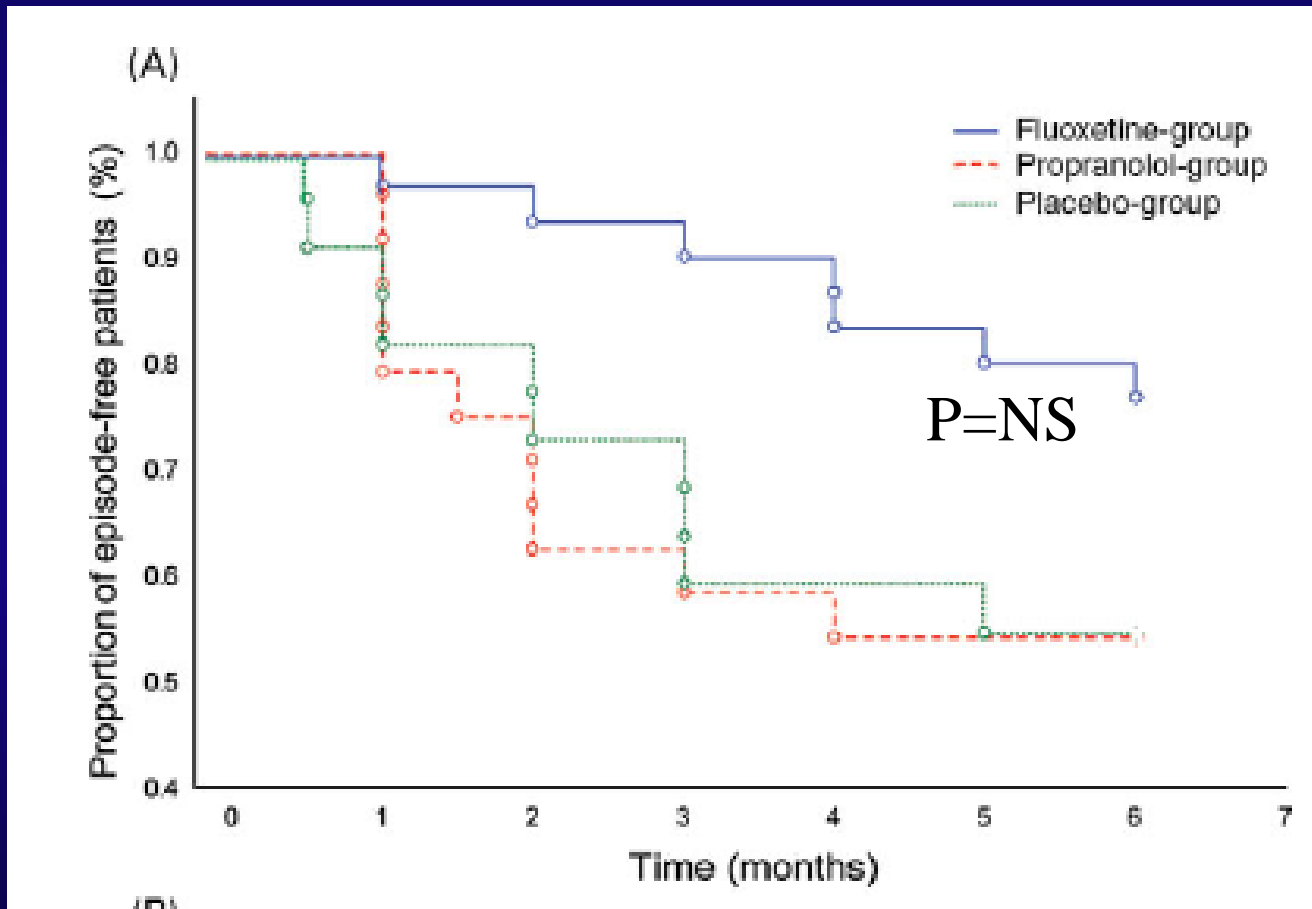


# Risultati

- 68 pazienti con tilt test positivo (34 paroxetina, 34 placebo)
- Follow-up a 1 mese con tilt test, follow-up clinico a 24 mesi
- Tilt test positivo in 38.2% paroxetina vs. 61% placebo ( $p < 0.001$ )
- Sincope spontanea in 17.6% paroxetina vs. 51.9% placebo ( $p < 0.0001$ )



# Fluoxetina e sincope neuromediata: endpoint combinato sincope-presincope



# Agonisti alfa adrenergici (midodrina)

- Stimolano i recettori alfa adrenergici periferici
- Aumentano la vasocostrizione e ostacolano la vasodilatazione passiva durante la riduzione del tono simpatico.
- Riducono l'ipotensione
- Riducono la stasi venosa in ortostatismo
- Si utilizza soprattutto la midodrina (pro-farmaco, non passa la barriera emato-encefalica) o in alternativa il metilfenidato (più lunga durata di azione, passa la BEE)



# Trials con alfa agonisti

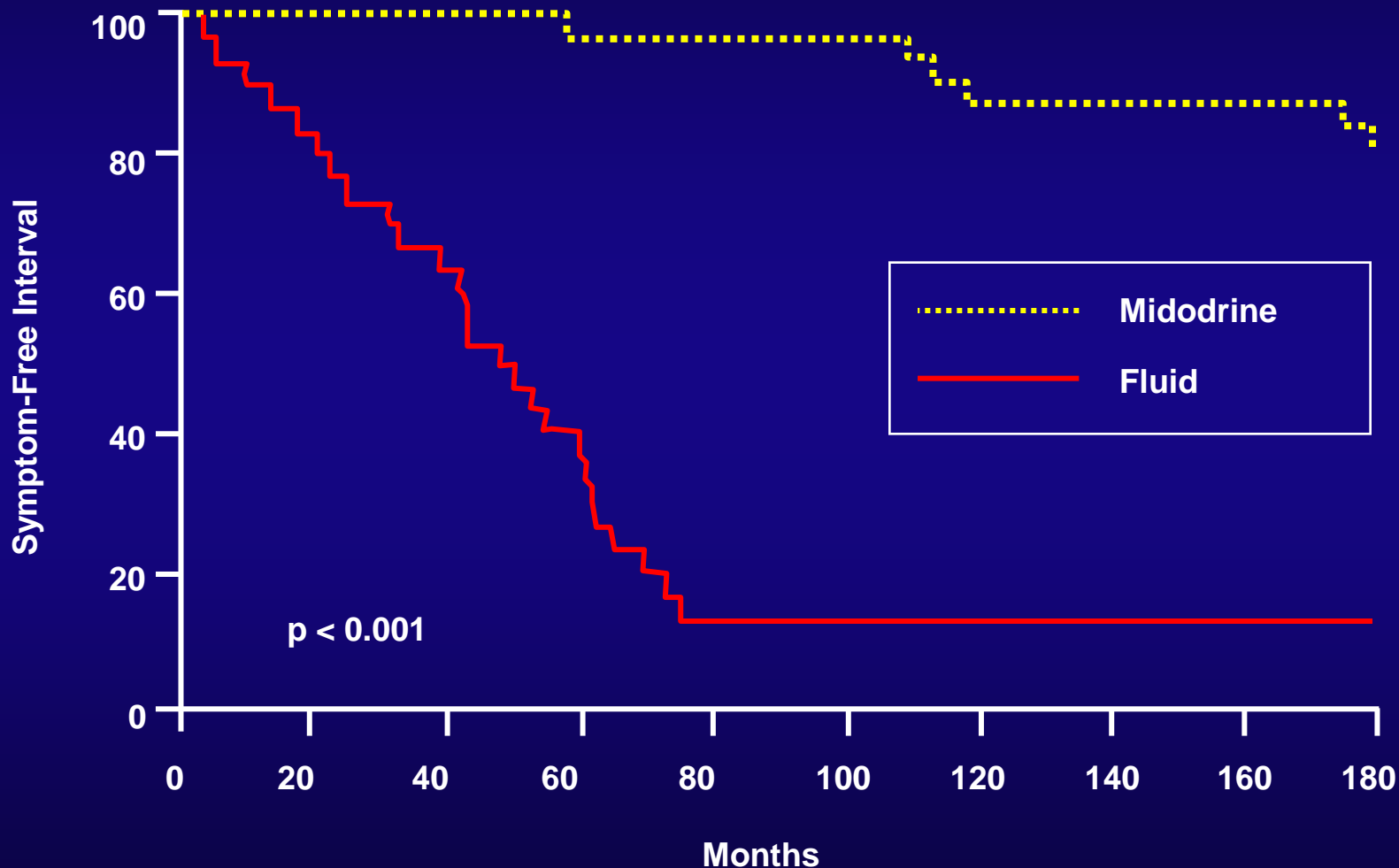
**TABLE 2**  
Controlled Follow-Up Trials of Alpha-Agonist Drug Therapy for Vasovagal Syncope

Authors	Study Design	Control Group	Active Drug	No. of Patients	Mean Age (years)	Follow-Up Duration	Recurrence of Syncope		p Value	Note
							Active Arm	Control Arm		
Di Gerolamo et al. <sup>10</sup> 1998	RCT, single blind	Placebo	Etilefrine	113	50 ± 19	12 months	13%	14%	NS	Tilt+
Raviele et al. <sup>15</sup> 1999	RCT, double blind	Placebo	Etilefrine	126	44 ± 18	262 days (max 12 months)	15/63 (24%)	15/63 (24%)	NS	Tilt+
Ward et al. <sup>17</sup> 1998	RCT, cross-over, single blind	Placebo	Midodrine	16	56 ± 18	1 × 2 months	+7.3 symptom-free days and QoL better in active arm		0.000	Hypotensive symptoms; <8 symptom-free days/months; tilt+ (hypotension)
Perez-Lugones et al. <sup>18</sup> 2001	RCT, single blind	Fluid, salt	Midodrine	61	42 ± 17	6 months	25/31 (19%) any symptom	26/30 (87%) any symptom	0.001	≥1 syncope/month, tilt+

QoL = quality of life; RCT = randomized controlled trial.



# Midodrina e sincope neuromediata



# Linee Guida ESC: Terapia farmacologica

- Le evidenze scientifiche riguardo alla terapia farmacologica della sincope neuromediata sono deboli
- La midodrina sembrerebbe efficace più nelle sincopi ortostatiche che in quelle vasovagali
- Nessun farmaco viene raccomandato dalle Linee Guida ESC per i pazienti con sincope neuromediata



# Il Ruolo del Pacing nel trattamento della sincope neuromediata

- Tre studi randomizzati prospettici hanno riportato benefici del pacing in pazienti selezionati:
  - VPS I
  - VASIS
  - SYDIT
- Altri studi forniscono risultati meno chiari:
  - VPS II
  - Synpace



# VPS I

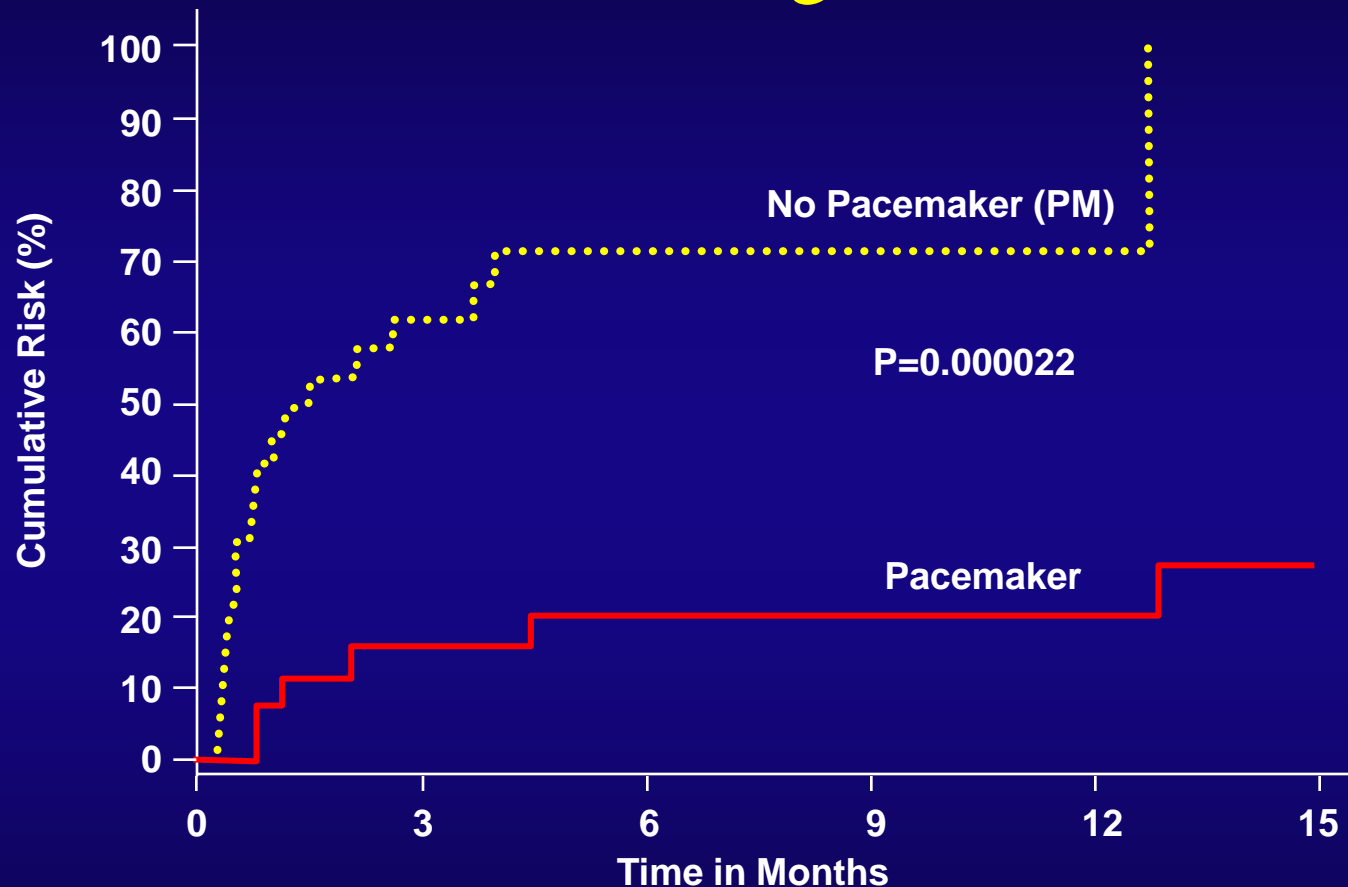
## (North American Vasovagal Pacemaker Study)

- Studio prospettico, randomizzato, singolo centro.
- N=54 pazienti
  - 27: pace-maker DDD con sensore rate-drop
  - 27: No pacemaker
- Criterio di inclusione: almeno 6 episodi sincopali e tilt test positivo con bradicardia
- Endpoint primario: prima recidiva di sincope



# VPS I

## (North American Vasovagal Pacemaker Study)



### Risultati:

- 6 (22%) recidive con PM vs. 19 (70%) senza PM
- 84% RRR (p=0.000022)



# VASIS

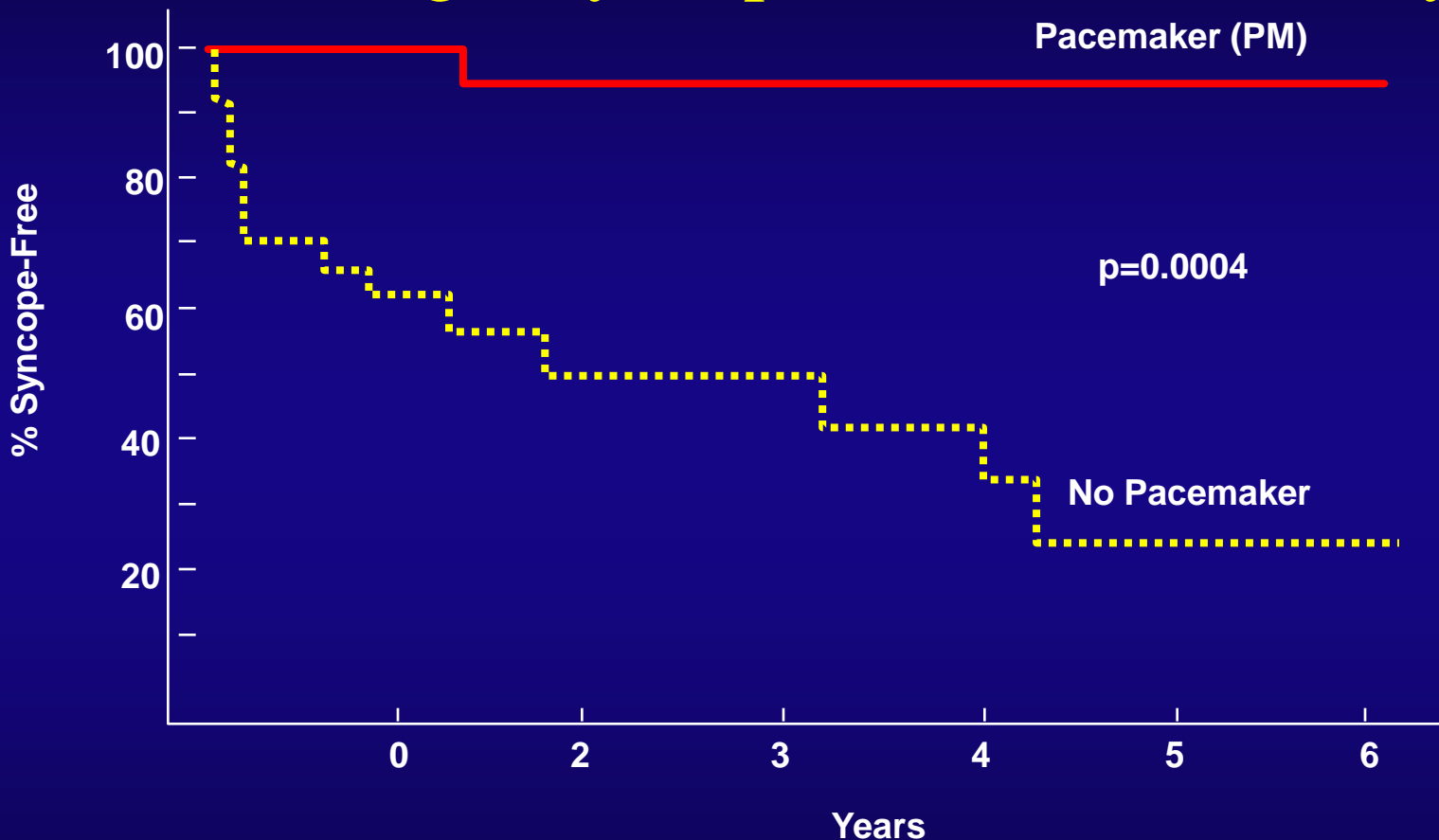
## (VAsovagal Syncope International Study)

- Valutare la terapia elettrica nella sincope neuromediata con risposta cardioinibitoria severa al tilt test
- Studio randomizzato, multicentrico, prospettico.
- N=42 patients
  - 19: DDI pacemaker (80 bpm) con isteresi (45 bpm)
  - 23: No pacemaker
- Criterio di inclusione: risposta cardioinibitoria al tilt test
- Endpoint primario: prima recidiva di sincope



# VASIS

## (VAsovagal Syncope International Study)



### Risultati:

- 1 (5%) recidiva con PM vs. 14 (61%) senza PM



# SYDIT

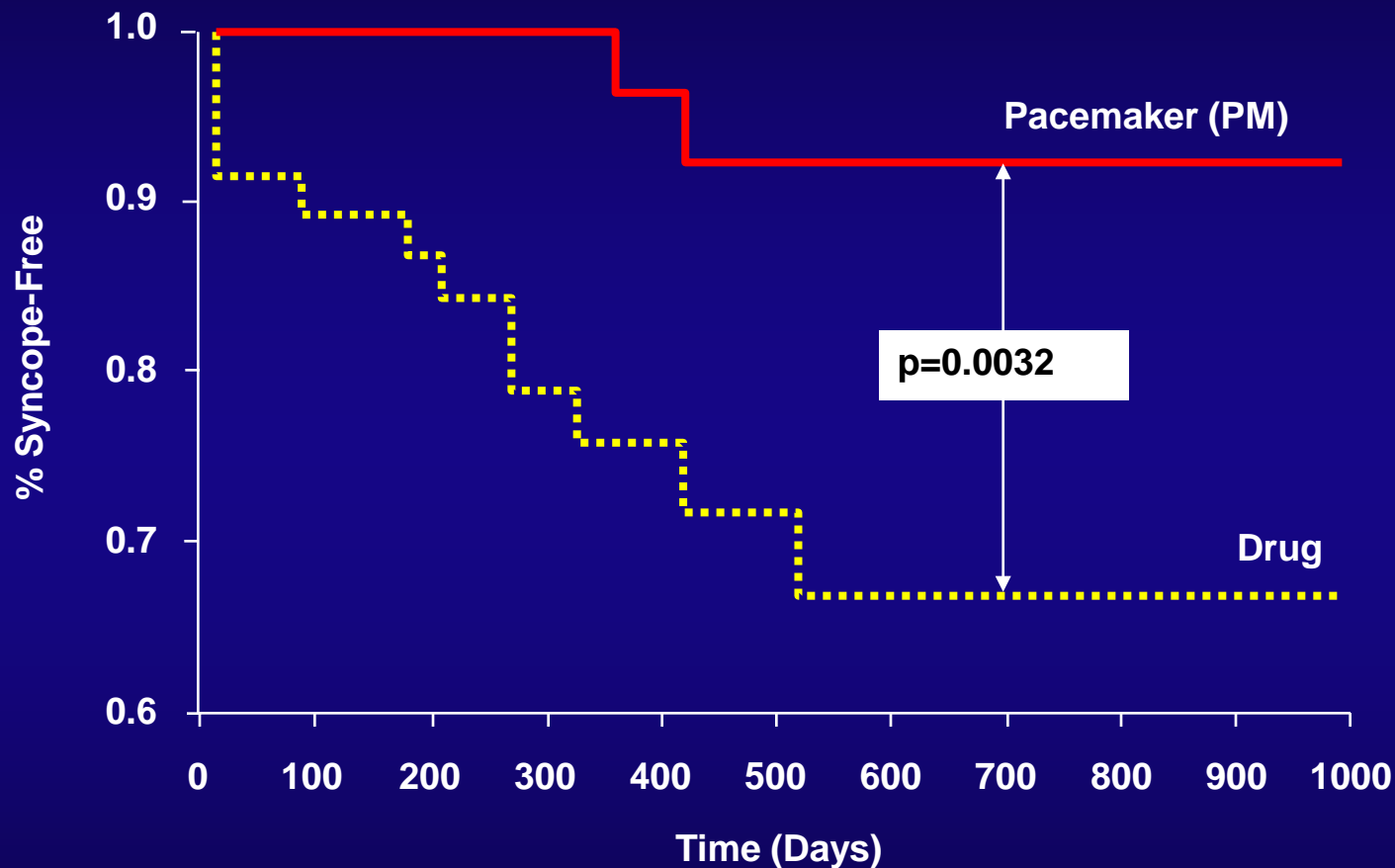
## (Syncope Diagnosis and Treatment)

- Confrontare l'efficacia del pacing e della terapia farmacologica (beta bloccante) nella sincope neuromediata recidivante
- Studio randomizzato, prospettico, multicentrico
- N=93 patients
  - 46: DDD pacemaker con sensore rate drop
  - 47: Atenololo 100 mg/die
- Criterio di inclusione: Titl test positivo con bradicardia relativa
- Endpoint primario: prima recidiva di sincope



# SYDIT

## (SYncope DIagnosis and Treatment)



### Risultati:

- 2 (4%) recidive con PM vs. 12 (26%) senza PM



# VPS II

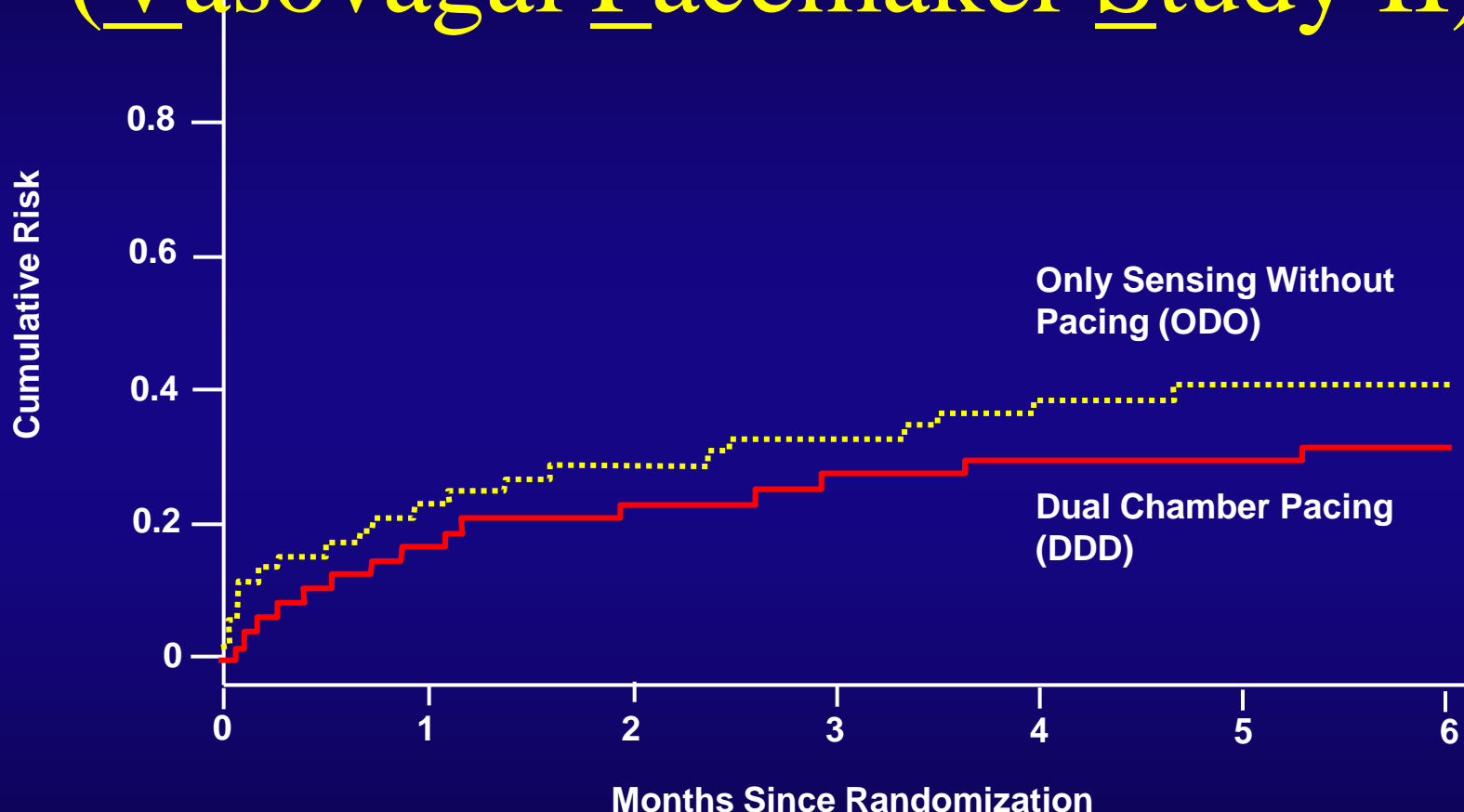
## (Vasovagal Pacemaker Study II)

- Studio randomizzato, prospettico, multicentrico, in doppio cieco
- N=100 patients
  - 52: solo sensing (ODO)
  - 48: DDD pacemaker con sensore rate drop
- Pazienti con tilt test positivo
- Endpoint primario: prima recidiva di sincope



# VPS II

## (Vasovagal Pacemaker Study II)



**Risultati:**

- 33% di recidive con PM vs. 42% con solo sensing (non significativo)



# SYNPACE

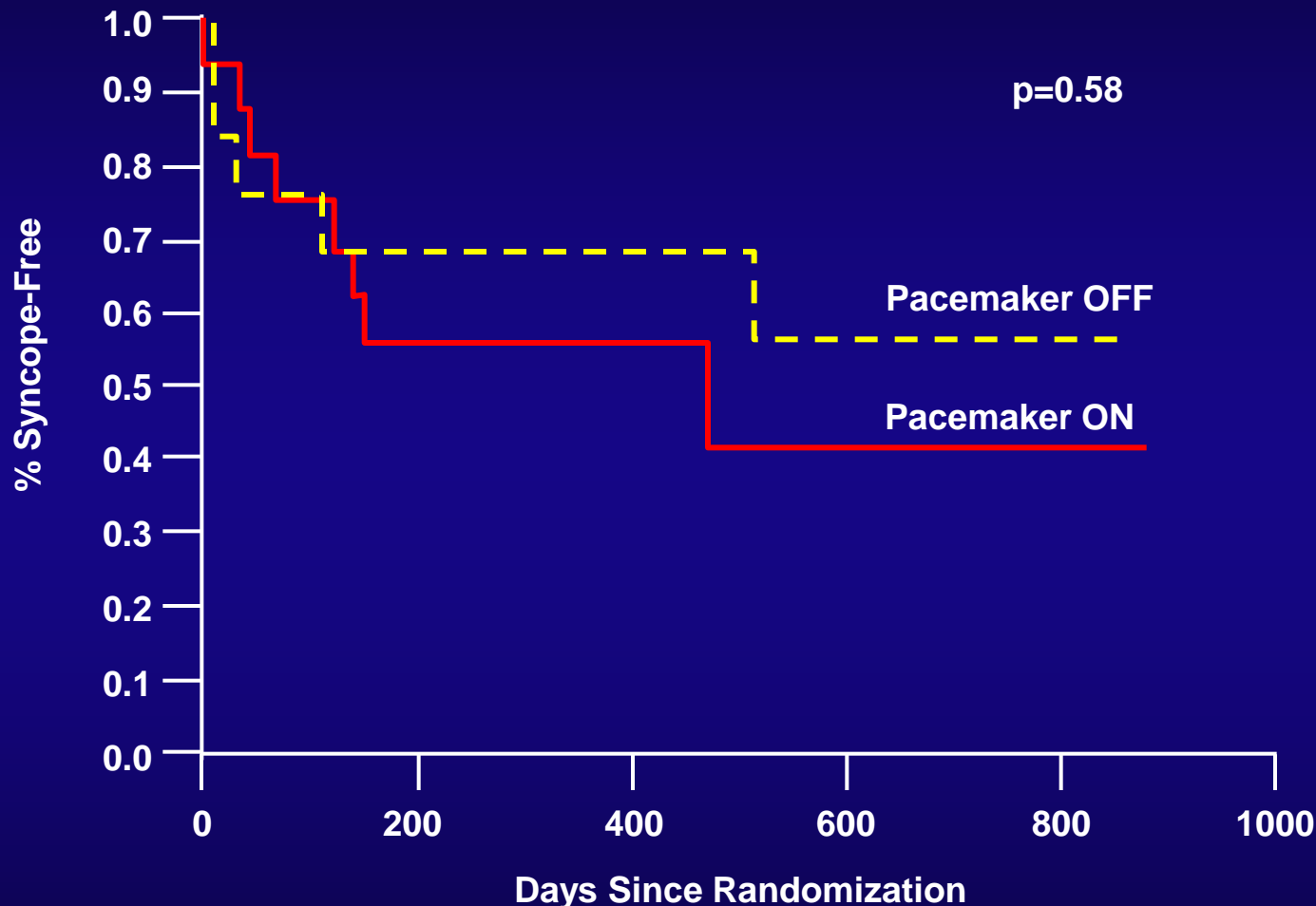
## (Vasovagal SYNcope and PACing)

- Randomizzato, doppio cieco, prospettico, multicentrico, contro placebo
- N=29 patients
  - 16: DDD PM con sensore rate drop programmato ON
  - 13: PM programmato OFF (OOO)
- Pazienti con sincope neuromediata recidivante e tilt test positivo con risposta cardioinibitoria o mista
- Endpoint primario: prima recidiva di sincope



# SYNPACE

## (Vasovagal SYNcope and PACing)



### Results:

- 50% di recidive con pacing ON vs. 38% con pacing OFF (non significativo)

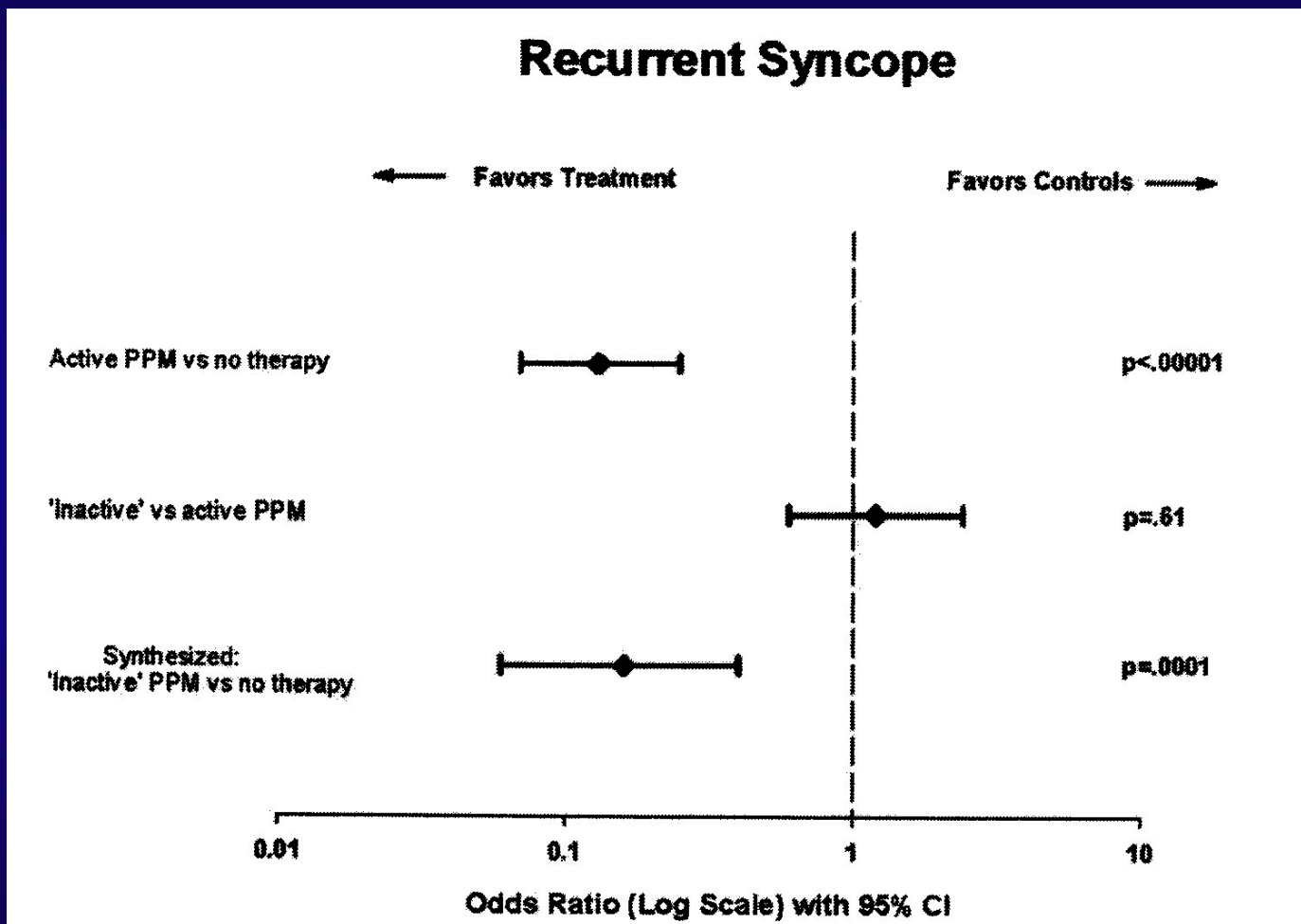


# Le ragioni delle differenze

- I tre studi iniziali erano in aperto
- Gli studi presentano differenze nella selezione pre-impianto (il pacing è più efficace nella sincope cardioinibitoria)
- Differenze nel protocollo (es. Durata follow-up)
- Effetto placebo



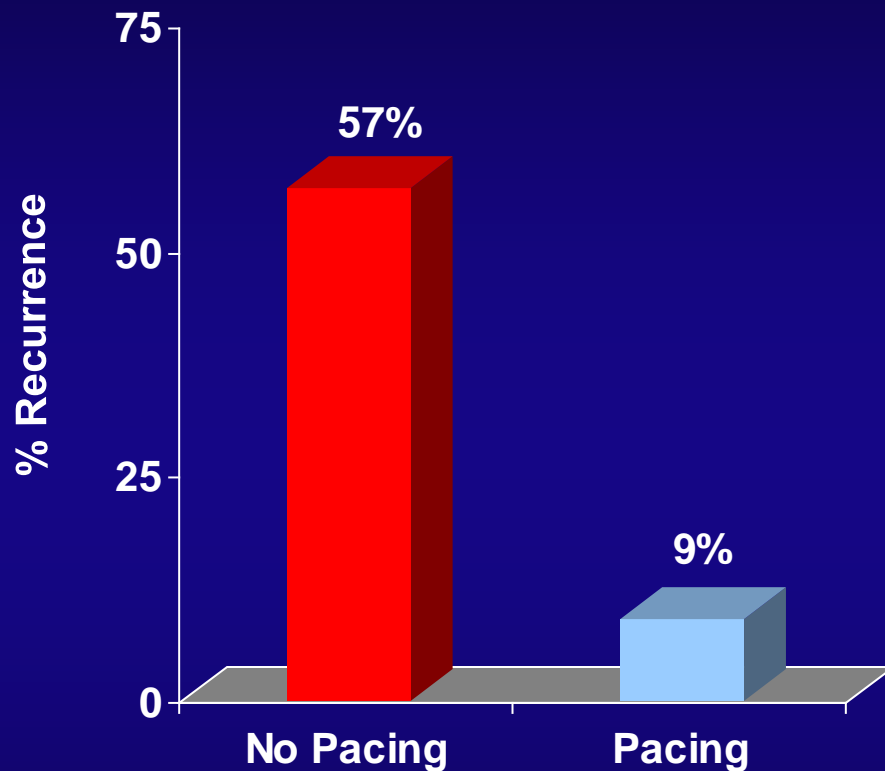
# Effetto placebo della terapia con pacing



# CSS

## Role of Pacing – Syncope Recurrence Rate

- Limitare il pacing alla CSS
  - Cardioinibitoria
  - Mista
- DDD/DDI superiore a VVI
  - Follow-up medio 6 mesi



# SAFE PACE

## Syncope And Falls in the Elderly – Pacing And Carotid Sinus Evaluation

- Trial randomizzato controllato (N=175)
  - Adulti > 50 anni, caduta non accidentale , MSC positivo
  - Pacing (n=87) vs. No Pacing (n=88)
- Risultati
  - Più di 1/3 degli adulti oltre I 50 anni si presenta in PS per una caduta
  - Con il pacing, cadute ↓ 70%
  - Episodi sincopali ↓ 53%
  - Eventi traumatici ↓ 70%



# Linee Guida ESC: il pacing

- Classe I
  - Pazienti con iperreflessia del seno carotideo e componente cardioinibitoria
- Classe II
  - Pazienti con sincope neuromediata cardioinibitoria con più di 5 episodi all'anno o trauma severo o incidente ed età > 40 anni



# Conclusioni

- Il trattamento della sincope neuromediata è tuttora controverso ed è basato in prima battuta su strategie di intervento non farmacologico
- I dati riguardanti l'efficacia della terapia farmacologica sono contrastanti. Il farmaco con maggiori evidenze scientifiche è la midodrina
- Il pacing deve essere utilizzato solo in casi selezionati di sincope neuromediata, considerando la possibile influenza dell'effetto placebo
- Il pacing è il trattamento di scelta nella sincope da iperreflessia senocarotidea con componente cardioinibitoria



