

LA TERAPIA EPISODICA (PILL-IN-THE-POCKET) DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE, NUOVE INDICAZIONI E MODALITÀ.

G.L. Botto, P. Alboni^o, M. Luzzi, G. Russo, B. Mariconti.
Ospedale San'Anna, Como, ^oOspedale Civile di Cento (FE)

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia sostenuta più frequentemente riscontrata nella pratica clinica che è in grado di determinare elevati costi di gestione anche nella sua forma parossistica (1).

Il carico economico nei confronti del sistema sanitario è di assoluto rilievo: questa aritmia rappresenta 1,5% di tutti gli accessi alle strutture di pronto soccorso ed il 3,3% dei ricoveri ospedalieri, in Italia. La frequenza di ricovero per FA è più del triplo di quella registrata per tutte le altre patologie (2).

Per i pazienti con FA ricorrente disponiamo di diversi trattamenti sia di tipo farmacologico, sia di tipo non farmacologico (ablazione transcateretere o impianto di pacemaker). Qualora gli accessi di FA siano rari, di breve durata (poche ore) e ben tollerati emodinamicamente, non è generalmente indicato alcun trattamento. Quando invece gli accessi sono frequenti e mal tollerati, il trattamento di scelta appare essere il trattamento profilattico con farmaci antiaritmici. Qualora quest'ultimo si riveli inefficace o mal tollerato, si può ricorrere all'ablazione transcateretere (3,4). Quando la FA si associa a bradicardia sintomatica (sindrome bradi-tachicardica), il trattamento di scelta è l'impianto di un pacemaker bicamerale programmato in modo da evitare la stimolazione ventricolare indesiderata (4,5).

La terapia profilattica con farmaci antiaritmici viene utilizzata nei pazienti con FA ricorrente al fine di prevenirne le recidive. Tale strategia di gestione presenta alcuni svantaggi principalmente correlati ai possibili effetti collaterali causati dall'utilizzo in cronico della terapia antiaritmica, senza peraltro garantire la totale scomparsa delle recidive. In categorie selezionate di pazienti, con pochi episodi per anno, nei quali il rapporto costo/beneficio della terapia profilattica sarebbe particolarmente svantaggioso, una possibile alternativa è rappresentata dal trattamento episodico dell'aritmia acuta, con farmaci somministrabili in carico orale, autogestiti dal paziente stesso, al proprio domicilio.

Questo tipo di strategia (definita "pill-in-the-pocket", cioè la pillola nel taschino) dovrebbe ga-

rantire, oltre ad una buona efficacia, soprattutto una elevata sicurezza (6).

Trattamento "pill-in-the-pocket"

La somministrazione orale di una singola dose di farmaco antiaritmico per la terminazione di tachiaritmie rappresenta un interessante approccio terapeutico in pazienti paucisintomatici.

In uno studio prospettico, Alboni e coll. (7) hanno dimostrato la fattibilità dell'approccio episodico, domiciliare, alla FA. Scopo primario dello studio era valutare la fattibilità e la sicurezza dell'approccio "pill-in-the-pocket" per la terminazione della FA parossistica in pazienti senza cardiopatia rilevante con episodi non frequenti (compresi tra 1 e 12 all'anno), perduranti, ma ben tollerati. Scopo secondario era verificare la possibile riduzione degli accessi in pronto soccorso ed dei ricoveri ospedalieri rispetto all'anno che aveva preceduto il trattamento domiciliare.

I pazienti venivano arruolati nello studio qualora avessero presentato un episodio di FA documentata con ECG, di durata inferiore a 48 ore, con una frequenza cardiaca superiore a 70/min, sintomatico per palpitazione ad insorgenza brusca ma senza compromissione emodinamica.

Nella fase di trattamento "in-hospital", sono stati arruolati 268 pazienti; i farmaci utilizzati per il ripristino del ritmo sinusale sono stati il propafenone (somministrato in singolo bolo orale alla dose di 450-600 mg) o la flecainide (in singola dose orale di 200-300 mg); il trattamento veniva considerato efficace qualora l'aritmia fosse terminata entro 6 ore dalla somministrazione del farmaco.

Cinquantotto pazienti non sono stati ammessi alla fase di trattamento domiciliare prevalentemente per inefficacia o per comparsa di effetti collaterali (flutter atriale nella maggior parte dei casi). I 210 pazienti arruolati sono stati istruiti prima della dimissione sulle modalità di assunzione domiciliare dello stesso farmaco risultato efficace.

Durante un follow-up di 15 ± 5 mesi sono stati identificati 618 episodi sintomatici in 165 pz (79%); 49 episodi non sono stati trattati princi-

palmente per mancata disponibilità del farmaco; nei rimanenti 569 (92%), l'efficacia globale nell'interruzione è stata del 93% senza differenze significative tra i due farmaci in studio. Il tempo medio alla risoluzione dei sintomi è stato di 113 ± 84 min dall'inizio del trattamento.

La frequenza di ospedalizzazioni per mese è stata significativamente più bassa nel periodo di studio in confronto all'anno precedente lo studio (4,9 vs 45,6; $p < 0.001$) pari ad una riduzione globale del 89%.

Questo tipo di strategia è stata inserita nelle recenti linee guida internazionali congiunte AHA/ACC/ESC con una indicazione di classe IIa (1). Lo stesso testo, suggerisce però l'opportunità di pretrattare i pazienti con un farmaco bloccante il nodo AV (beta-bloccanti o calcio-antagonisti non-dihidropiridinici) al fine di evitare le frequenze ventricolari rapide potenzialmente conseguenti a fasi di conduzione AV 1:1, in caso di comparsa di flutter atriale possibile con i farmaci di classe 1C (8).

La popolazione inclusa nello studio è stata quindi rianalizzata ed è stata divisa in due gruppi: gruppo A (35 pz) in trattamento cronico con farmaci bloccanti il nodo AV e gruppo B (233 pz) in assenza di farmaci bloccanti nodali (9).

Durante la fase ospedaliera non si sono dimostrate differenze di efficacia tra coloro che ricevevano o no farmaci bloccanti il nodo AV. Gli effetti collaterali sono stati dimostrati in 14 pz (5%); egualmente distribuiti tra gruppo A: 4 pz (11%) (flutter atriale in 2 ed ipotensione in 2) e gruppo B: 10 pz (4%) (flutter atriale in 5, ipotensione in 2, bradicardia in 3), $P = NS$.

I risultati ottenuti durante la fase extraospedaliera sono riportati nella Figura 1.

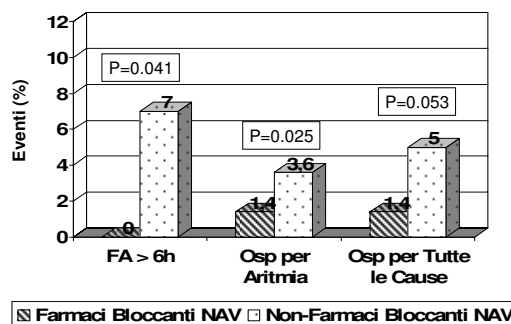
L'efficacia è risultata maggiore nel Gruppo A (71/71 episodi vs 463/498 episodi, $P = 0.041$). Il Gruppo A ha dimostrato una riduzione significativamente superiore delle ospedalizzazioni per aritmia (1/71 episodi vs 18/498 episodi; $P = 0.025$) con un trend favorevole anche alla riduzione delle ospedalizzazioni per ogni causa (1/71 episodi vs 25/498 episodi; $P = 0.053$). Un caso di flutter atriale con conduzione AV 1:1 si è verificato nel gruppo B nella fase "in-hospital" e uno nel gruppo A nella fase "out-of-hospital" (quest'ultimo paziente assumeva 100 mg al di di atenololo).

Consigli pratici

Alboni et al., in una messa a punto sull'argomento hanno identificato i punti principali sui

quali si basa la strategia di trattamento domiciliare della FA (6).

Figura 1.
Effetto della assunzione cronica di farmaci bloccanti il nodo AV associata agli antiaritmici di classe 1C per il trattamento "pill-in-the-pocket" della fibrillazione atriale



Questo tipo di strategia è indicata in pazienti di età minore di 75 anni, senza o con solo lieve cardiopatia, che ricorrono al pronto soccorso per un accesso di FA di recente insorgenza (<48 ore), con storia di episodi tachiaritmici non molto frequenti (mediamente <2 mese), fortemente sintomatici per cardiopalmo ad inizio improvviso, ben tollerati emodinamicamente, ma sufficientemente prolungati da richiedere il ricorso alla struttura ospedaliera, in assenza di controindicazioni ai farmaci della classe 1C, dopo valutazione clinica e dell'elettrocardiogramma. Il primo trattamento deve essere somministrato in ospedale (pronto soccorso) mediante carico orale di flecainide 200-300 mg secondo il peso corporeo minore o maggiore di 70 Kg o di propafenone 450-600 mg, sempre secondo il peso corporeo. Se il trattamento si rivela efficace entro 6 ore dalla somministrazione, in assenza di rilevanti effetti collaterali, deve essere programmato un ecocardiogramma (se non altrimenti disponibile) ed alcuni esami di laboratorio (dosaggio degli ormoni tiroidei, creatinina, transaminasi, potassiemia). Se non emergono controindicazioni al trattamento, il farmaco utilizzato in ospedale può essere prescritto al paziente, allo stesso dosaggio rivelatosi efficace, per l'interruzione degli accessi di FA al di fuori dell'ospedale. Il trattamento antitrombotico deve essere prescritto secondo le recenti linee guida (1).

Prospettive future

Un'importante limitazione all'utilizzo del trattamento episodico domiciliare è rappresentata dalla presenza di un concomitante trattamento antiaritmico profilattico. Gli studi che hanno di-

mostrato l'efficacia del bolo orale di farmaci di classe IC nel nell'interruzione della FA recente, hanno considerato casistiche di pazienti NON in trattamento antiaritmico profilattico, pertanto, i dati da essi derivati, non sono estrapolabili a popolazioni di pazienti in concomitante trattamento antiaritmico.

In un unico studio randomizzato e controllato con placebo (10), condotto in ospedale su 241 pazienti con storia di fibrillazione atriale parossistica ed in trattamento cronico con farmaci di classe IC, un bolo orale acuto di 600 mg di propafenone oppure 300 mg di flecainide, veniva somministrato invece della dose prevista dose per la terapia cronica, in caso di recidiva aritmica. Il tempo medio di attesa per ricevere il trattamento era di circa 3 ore. L'efficacia era significativamente più elevata del placebo a 2, 4 e 6 ore dal trattamento (rispettivamente 46%, 73% e 80% vs 21%, 36%, 52%; $p < 0.0001$). Non sono stati evidenziati effetti collaterali maggiori. Un solo breve episodio di flutter 1:1 è stato osservato nel gruppo placebo. I dati derivanti da questo studio costituiscono il presupposto scientifico per un trattamento domiciliare anche in pazienti già in trattamento cronico con farmaci antiaritmici. A tal proposito l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmologia (AIAC) ha proposto uno studio nazionale italiano che si propone di valutare l'efficacia e la sicurezza della strategia pill-in-the-pocket in pazienti già trattati con farmaci antiaritmici.

Un altro aspetto controverso è da individuarsi nella necessità di eseguire costantemente un trattamento ospedaliero prima dell'utilizzo del farmaco al di fuori dell'ospedale che tuttavia, sulla base delle conoscenze attuali, appare, come sopra citato, consigliabile. Nella pratica clinica il carico orale di flecainide o propafenone viene pochissimo utilizzato nei PS in quanto si da preferenza alla somministrazione endovenosa che ha un'azione più rapida. Di conseguenza, il tratta-

mento "pill-in-the-pocket" può essere sotto utilizzato proprio in quel subset di pazienti nei quali appare indicato. L'AIAC, anche in questo caso, ha promulgato uno studio multicentrico teso a valutare questa problematica. L'*end point primario* di questo studio è valutare la percentuale di successi e la sicurezza della flecainide e del propafenone somministrati per os al bisogno al di fuori dell'ospedale al fine di interrompere un accesso di FA recente in pazienti selezionati sulla base delle caratteristiche cliniche e dell'efficacia della somministrazione endovenosa dello stesso farmaco eseguita in ospedale.

I dati definitivi di questi due studi sono attesi per la fine del 2009.

Conclusioni

In una popolazione selezionata con FA di recente insorgenza, la strategia pill-in-the-pocket è sicura ed efficace e garantisce una significativa riduzione del numero delle ospedalizzazioni.

L'effetto è rappresentato in massima parte dal controllo dei sintomi correlati all'accesso aritmico e sembra essere strettamente legato al concomitante utilizzo cronico di terapia modulante la conduzione atrio-ventricolare

L'esclusione dal trattamento domiciliare dei pazienti con dimostrati effetti collaterali durante la fase ospedaliera permette di ridurre ma non di evitare gli effetti indesiderati e la concomitante somministrazione di beta-bloccante, come indicato nelle linee guida internazionali (1), non permette di abolire la possibilità di conduzione rapida in caso di comparsa di flutter atriale.

Sono in fase di valutazione due ulteriori importanti aspetti: la possibilità di evitare il primo trattamento ospedaliero sulla base della risposta al trattamento endovenoso dello stesso farmaco e la possibilità di sottoporre alla strategia pill-in-the-pocket anche i pazienti già in trattamento antiaritmico profilattico.

Bibliografia

- 1) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: e257-354
- 2) Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from atrial Fibrillation/flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J* 2004; 5: 205-13.
- 3) Jaïs P, Shah DC, Hocini M et al. Radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;5:H35-H39
- 4) Disertori M, Alboni P, Botto GL, et al. Linee guida Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmo (AIAC) 2006 sul trattamento della fibrillazione atriale. *G Ital Aritmol Cardioritm* 2006; 9: 1-71
- 5) Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003; 107:2932-2937.
- 6) Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Trattamento "pill-in-the-pocket" al di fuori dell'ospedale nei pazienti con fibrillazione atriale ricorrente: aspetti pratici. *It heart J Suppl* 2005; 6: 335-340
- 7) Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384-91
- 8) Botto GL, Bonini W, Broffoni T et al. Regular ventricular rhythms before conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:2114-17
- 9) Botto GL, Alboni P, Baldi N, et al. Atrioventricular node blocking drugs associated to the "pill-in-the-pocket" therapy in the treatment of recurrent atrial fibrillation. (Abstract) *Eur Heart J* 2005; 26: 18
- 10) Botto GL, Luzi M, Russo G et al. Acute oral loading of 1C antiarrhythmic drugs on-top of chronic antiarrhythmic therapy in recent onset atrial fibrillation. (Abstract) *Circulation* 2006; 114: II-790