

PROTOCOLLI DI STUDIO

Trattamento episodico al di fuori dell'ospedale (*pill in the pocket*) in pazienti con fibrillazione atriale parossistica

Studio multicentrico AIAC

G Ital Aritmol Cardioslim 2001;3:109-112

Steering Committee

Dott. Paolo Alboni (Cento), Coordinatore
Dott. Nicola Baldi (Taranto)
Dott. Giuseppe Boriani (Bologna)
Dott. Gianluca Botto (Como)
Dott. Michele Brignole (Lavagna)
Dott. Alessandro Capucci (Piacenza)
Dott. Attilio Del Rosso (Fucecchio)
Dott. Antonio De Simone (Maddaloni)
Dott. Giuseppe Inama (Crema)
Dott. Giampiero Marinoni (Pavia)
Dott. Carlo Menozzi (Reggio Emilia)
Dott. Antonio Raviele (Mestre)

Presentazione

La prevalenza di fibrillazione atriale nella popolazione generale viene stimata, nello studio Framingham, intorno all'1,6% e sale al 5,5% nei soggetti di età ≥ 65 anni. Il 41% dei casi di fibrillazione atriale è di tipo parossistico, mentre nel restante 59% la fibrillazione è di tipo persistente o permanente. Questi semplici dati epidemiologici spiegano perché la fibrillazione atriale rappresenta l'aritmia a più alto impatto sulla struttura ospedaliera. Lo studio multicentrico AIAC "Trattamento episodico al di fuori dell'ospedale (*pill in the pocket*) in pazienti con fibrillazione atriale parossistica", coordinato dal Dott. Paolo Alboni, ha lo scopo di mettere a punto una terapia finalizzata, in un sottogruppo di pazienti, a interrompere l'aritmia a domicilio, liberandoli pertanto dalla "schiavitù" del ricorso periodico all'ospedale.

Michele Gulizia

Unità Operativa di Cardiologia
Presidio Ospedaliero "S. Luigi-S. Currò", Catania

Razionale

Nella pratica quotidiana, la maggior parte dei pazienti con accessi di fibrillazione atriale (FA) parossistica viene messa in terapia profilattica con farmaci antiaritmici (AA). Va rilevato che l'efficacia di questi farmaci è modesta, in quanto con il propafenone, la flecainide, il sotalolo, la disopiramide e la chinidina il 60% circa presenta recidive a un anno e con l'amiodarone il 30% circa. Tutti i farmaci AA inducono più o meno effetti collaterali. Per questi motivi, il trattamento profilattico dovrebbe essere riservato a pazienti con accessi frequenti e/o mal tollerati emodinamicamente e/o con accessi che si sono rilevati di lunga durata.

Per i pazienti con accessi non frequenti e ben tollerati emodinamicamente, pur sintomatici per cardiopalmo, la terapia profilattica AA è tutt'altro che ideale; infatti, deve essere assunto un farmaco tutti i giorni (spesso due somministrazioni giornaliere) per prevenire o meglio ridurre pochi accessi in un anno. In questi pazienti, la terapia più adeguata, per lo meno su un piano teorico, è rappresentata dalla somministrazione di farmaci AA al bisogno al di fuori dell'ospedale (*trattamento episodico*) al fine di interrompere l'accesso tachiaritmico. Tale trattamento consentirebbe al paziente, oltre che di evitare una terapia cronica, di liberarsi

dalla "schiavitù" del ricorso all'ospedale, con conseguente impatto favorevole anche sui costi.

Precedenti esperienze col trattamento episodico in pazienti con FA

Finora è stata indagata da più autori l'efficacia del propafenone e della flecainide per via orale nell'interruzione della FA di recente insorgenza durante il ricovero ospedaliero.¹⁻¹⁴ L'efficacia e la sicurezza di questo trattamento non sono state invece indagate al di fuori dell'ospedale, dove la terapia dovrebbe essere usata. Al momento, è disponibile solo un contributo sull'efficacia del trattamento episodico domiciliare in pazienti con accessi di tachicardia parossistica sopraventricolare reciprocante non frequenti e ben tollerati.¹⁵ Negli studi condotti in ospedale è emersa una superiorità del propafenone e della flecainide per via orale sul placebo dopo circa 3 ore dalla somministrazione (conversione a ritmo sinusale nel 50-80% dei pazienti trattati con uno dei due farmaci e nel 15% circa di quelli trattati con placebo). A 8 ore, la conversione è stata osservata nel 70-85% dei pazienti trattati con uno dei due farmaci e nel 35% circa di quelli trattati con placebo. In tutti i futuri studi non sarà più necessario, pertanto, un braccio placebo.

Quando è stato eseguito un confronto fra la flecainide e il propafenone somministrati per via orale e per via endovenosa, è emersa una superiorità di quest'ultima via a 1-2 ore, mentre a 3-6 ore le due vie di somministrazione comportavano una percentuale simile di conversioni a ritmo sinusale.^{1,11-13}

Effetti collaterali lievi (lieve ipotensione, bradicardia transitoria, pause cardiache asintomatiche, lipotimie) sono stati osservati nel 18% dei pazienti trattati con flecainide o propafenone e nell'8% di quelli trattati con placebo.¹¹ Una conversione a flutter atriale con frequenza cardiaca molto elevata è stata segnalata in meno dell'1% dei casi in pazienti trattati sia con farmaco attivo sia con placebo.¹¹

Scopo del lavoro

Gli *end point primari* dello studio sono: (1) valutare la sicurezza della flecainide e del propafenone somministrati per via orale al bisogno al di fuori dell'ospedale al fine di interrompere un accesso di FA; (2) valutare il

numero degli accessi in PS e dei ricoveri in termini assoluti in rapporto agli accessi trattati.

Gli *end point secondari* sono: (1) valutare se il trattamento episodico comporta, durante un follow-up di un anno, una riduzione degli accessi in PS e dei ricoveri rispetto all'anno precedente l'arruolamento; (2) valutare se la gestione della FA con il trattamento episodico può migliorare la qualità di vita (apposito questionario compilato all'arruolamento e al 12° mese di follow-up o alla fine del periodo di osservazione se il follow-up è compreso fra 6 e 12 mesi).

Metodo

Poiché la flecainide e il propafenone sono controindicati nei pazienti con pregresso infarto miocardico e con scompenso cardiaco, appare indicato un utilizzo di questi farmaci solo in soggetti senza segni di cardiopatia o con cardiopatia lieve (in pratica in pazienti con FA idiopatica, con ipertensione arteriosa senza disfunzione sistolica, con prolasso mitralico senza rilevante rigurgito valvolare, con lieve vizio valvolare). Prima della somministrazione a domicilio, il farmaco deve essere testato in ospedale durante un accesso spontaneo per verificare l'efficacia e l'eventuale comparsa di importanti effetti collaterali.

Criteri di inclusione dei pazienti

Pazienti di età compresa fra 18 e 75 anni che si rivolgono alla struttura ospedaliera per un accesso di FA sintomatico per cardiopalmo a insorgenza improvvisa, documentato nell'ECG, di durata <48 ore, ben tollerato emodinamicamente (senza sincope all'esordio dell'accesso, in classe NYHA <3 e PA sistolica ≥ 100 mmHg), senza sintomi cardiologici rilevanti al di fuori degli sporadici accessi di FA. Il paziente deve avere avuto un numero di accessi nell'ultimo anno ≥ 2 (incluso l'episodio target) e ≤ 12 .

Criteri di esclusione

- Pazienti con precedenti episodi di FA che si sono protratti >7 giorni.
- Pazienti in trattamento antiaritmico profilattico al momento del ricovero. È ammesso che il paziente in passato abbia eseguito trattamento profilattico.

Trattamento episodico al di fuori dell'ospedale (*pill in the pocket*) in pazienti con fibrillazione atriale parossistica

- Precedenti episodi di scompenso cardiaco.
- Pregresso IMA o cardiopatia ischemica.
- Valvulopatia significativa.
- Cuore polmonare cronico.
- Ipertiroidismo.
- Cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica.
- FE del ventricolo sinistro <50%.
- Sindrome del QT lungo.
- Sindrome bradicardia-tachicardia (FC a riposo <50 batt/min o blocchi senoatriali ripetitivi diurni).
- Documentazione di precedenti episodi di blocchi A-V di 2° o 3° grado.
- Precedenti episodi tromboembolici.
- Insufficienza renale (creatininemia >1,5).
- Insufficienza epatica (GOT più del doppio del limite superiore).
- Potassiemia <3.
- Gravidanza certa o sospetta oppure allattamento.
- Intolleranza nota al propafenone o alla flecainide.
- Gravi affezioni acute (miocardite, pericardite, setticemia, ecc.).
- Gravi affezioni di carattere generale (neoplasie, ecc.).
- ECG: frequenza cardiaca media (in corso di FA) <70 batt/min (valutata in almeno 16 cicli), presenza di pre-eccitazione ventricolare, di blocco di branca (QRS >120 ms) o bifascicolare.

Fase di reclutamento

La fase di reclutamento consiste nell'uso del trattamento episodico in ambiente ospedaliero. Devono essere eseguiti:

- Anamnesi, esame obiettivo ed ECG per valutare se il trattamento episodico è indicato.
- L'uso di eparina per via sottocutanea è lasciato ai criteri di buona pratica clinica.
- Deve essere eseguito un monitoraggio ECG continuo e la PA deve essere prelevata periodicamente. La FC e la PA devono essere prelevate fino ad almeno 6 ore dopo la somministrazione del farmaco.
- Somministrare il propafenone per via orale alla dose di 450-600 mg. È consigliato un dosaggio di 600 mg nei pazienti che pesano ≥ 70 kg e 450 mg nei pazienti che pesano <70 kg.
- Somministrare la flecainide alla dose di 200-300 mg. È consigliato un dosaggio di 300 mg nei pazienti che pesano ≥ 70 kg e di 200 mg nei pazienti che pesano

<70 kg. Alcuni Centri somministrano solo la flecainide e altri solo il propafenone.

- Il trattamento viene considerato efficace se la FA si interrompe entro 6 ore dall'assunzione del farmaco.
- Durante la degenza, sottoporre tutti i pazienti agli esami di laboratorio di routine, inclusi TSH e FT₄ (se non eseguiti di recente) ed ecocardiogramma (se non disponibile una registrazione nei precedenti 6 mesi).

Arruolamento

Il paziente viene arruolato per la fase domiciliare se:

- Soddisfa tutti i criteri di inclusione (vedi sopra) e nessuno dei criteri di esclusione (vedi sopra). Questi ultimi possono essere individuati all'ingresso del paziente in ospedale o durante gli accertamenti eseguiti in regime di ricovero.
- Se il farmaco è risultato efficace, ha interrotto cioè la FA entro 6 ore dalla somministrazione.
- Se il farmaco non ha indotto importanti effetti collaterali intesi come: (a) intolleranza al farmaco da parte del paziente; (b) ipotensione sintomatica o comunque PA sistolica ≤ 80 mmHg; (c) conversione a tachicardia o flutter atriale ad alta frequenza cardiaca (>150 batt/min) o comunque responsabile di ipotensione, dispnea o sintomi neurologici; (d) episodi di tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta (>3 battiti).
- Far compilare al paziente il primo questionario senza interferire sulla valutazione.

Fase domiciliare

- Consigliare al paziente di portare sempre con sé il farmaco e di assumerlo 5 minuti dopo l'insorgenza della tachiaritmia. È raccomandata, dopo l'assunzione del farmaco, la posizione supina fino alla risinusalizzazione o comunque per 4 ore circa dopo l'assunzione del farmaco. È tuttavia accettabile anche la posizione seduta.
- Il paziente deve annotare per ciascun accesso, su un apposito diario, l'ora di inizio della tachiaritmia, l'ora di assunzione del farmaco, l'ora di interruzione della tachiaritmia ed eventuali effetti collaterali. I dati devono poi essere riportati nella scheda paziente.
- Al paziente deve essere consigliato di recarsi in PS se dopo 6-8 ore dall'assunzione del farmaco la FA non si è interrotta.
- Il paziente non deve assumere il farmaco più di una volta nell'arco di 24 ore.

Questionario sull'impatto della fibrillazione atriale sulla qualità di vita

Questionario all'arruolamento

Domanda: "Nei 12 mesi precedenti, quanto in una scala da 0 a 10 punti (0 = nessuna compromissione, 10 = marcata compromissione) il paziente considera che la fibrillazione atriale abbia compromesso la sua qualità di vita in generale?"

Questionario al 12° mese o a fine studio se <12 mesi

Domanda: "Da quando assume il trattamento episodico, quanto in una scala da 0 a 10 punti (0 = nessuna compromissione, 10 = marcata compromissione) il paziente considera che la fibrillazione atriale abbia compromesso la sua qualità di vita in generale?"

- Il paziente deve essere controllato ogni 4 mesi. Se non si presenta al controllo, dovrebbe essere contattato telefonicamente.
- I pazienti devono continuare il trattamento periodico fino a completamento dello studio. Gli ultimi pazienti arruolati dovranno essere osservati per almeno 6 mesi.
- Al 12° mese, il paziente deve compilare il secondo questionario con le stesse modalità.

Criteri di uscita

Qualora gli accessi diventino molto frequenti o sintomatici per problemi emodinamici e si renda necessaria una terapia AA profilattica o un altro trattamento.

Casistica

Si ritiene opportuno l'arruolamento di 300 pazienti; infatti, calcolando una media di 3 accessi circa all'anno, dovrebbero essere trattati, con un follow-up medio di 12 mesi, circa 900 accessi di FA.

Bibliografia

1. Crijns HJ, van Wijk LM, van Gilst WH, et al. Acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: clinical efficacy of flecainide acetate. Comparison of two regimens. *Eur Heart J* 1988; 9:634-638.
2. Villani GO, Rosi A, Piepoli M, et al. The efficacy of oral treatment with flecainide for paroxysmal atrial fibrillation: correlation with plasma concentration. *G Ital Cardiol* 1990;20:564-568.
3. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;70:69-72.
4. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, et al. Regular ventricular rhythms before conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *PACE* 1994;17:2114-2117.
5. Capucci A, Boriani G, Botto GL, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol* 1994;74:503-505.
6. Boriani G, Capucci A, Lenzi T. Propafenone for conversion of a recent onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995;108:355-358.
7. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation with single loading oral dose of propafenone: is in-hospital admission absolutely necessary? *PACE* 1996;19:1939-1943.
8. Azipirarte J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent onset atrial fibrillation. Results of a randomized double blind controlled study. *Eur Heart J* 1997;18:1649-1654.
9. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. *Ann Intern Med* 1997;126:621-625.
10. Botto GL, Capucci A, Bonini W, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997;58:55-61.
11. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *PACE* 1998;21:2470-2474.
12. Alp NJ, Bell JA, Shahi M. Randomized double blind trial of oral versus intravenous flecainide for the conversion of acute atrial fibrillation. *Heart* 2000;84:37-40.
13. Madonna S, De Simone M, Brai G, et al. Intravenous versus initial load of propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation in the emergency room: a randomized trial. *Ital Heart J* 2000;7:475-479.
14. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:542-547.
15. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:548-553.

Indirizzo per la corrispondenza

Paolo Alboni
Servizio di Cardiologia
Viale Vicini 2
44042 Cento (FE)
Tel 051/683.82.19
Fax 051/683.84.71
e-mail: p.alboni@ausl.fe.it