Profilassi continua vs episodica con amiodarone per la prevenzione della fibrillazione atriale

Data 02 luglio 2009
Categoria cardiovascolare

I pazienti in trattamento episodico hanno mostrato un aumento significativo del tasso di recidiva di fibrillazione atriale, un tasso significativamente maggiore di mortalità da tutte le cause e di ospedalizzazione da eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti in trattamento continuo.

Tra tutti gli antiaritmici, l'amiodarone presenta l'efficacia maggiore nella prevenzione della fibrillazione atriale ed è in grado di mantenere il ritmo sinusale nel 45%-70% dei pazienti durante un follow-up di 12-54 mesi (Singh BN et al. N Engl J Med 2005; 352: 1861-72). Sfortunatamente, l'amiodarone causa molti eventi avversi (non cardiaci) che sono maggiormente associati ad alte dosi di farmaco e a terapie croniche ma che non sembrano incrementare la mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca e ischemia cardiaca. La terapia a breve termine, tuttavia, potrebbe ridurre l'insorgenza di eventi avversi.

L'obiettivo del presente studio randomizzato e prospettico era confrontare gli eventi avversi maggiori associati ad un trattamento episodico con amiodarone rispetto ad un trattamento continuo.

Lo studio, un RCT non in cieco, della durata di 52 mesi (Dicembre 2002-Marzo 2007), è stato condotto in 7 centri olandesi, su un campione di 209 pazienti ambulatoriali affetti da fibrillazione atriale sintomatica persistente recidivante. La durata media del follow-up è stata di 1,5 anni, con una durata massima di 2,5 anni.

I pazienti venivano inclusi nello studio se manifestavano ricomparsa di fibrillazione atriale sintomatica persistente o di flutter atriale con una durata <1 anno, se avevano una frequenza cardiaca >75 battiti/min e se ricevevano una terapia con anticoagulanti orali da almeno 2 settimane. I pazienti venivano considerati sintomatici se mostravano sintomi quali palpitazioni, dispnea e affaticamento causati da fibrillazione o flutter atriali.
Dallo studio venivano esclusi pazienti con >3 recidive di fibrillazione atriale persistente nel corso degli ultimi 3 anni, in trattamento con amiodarone nei precedenti 3 mesi, con recidive di fibrillazione atriale nonostante la presenza di adeguati livelli di amiodarone, con scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV, con controindicazione per l'amiodarone, con storia di disfunzioni tiroidee, in trattamento concomitante con altri farmaci antiaritmici appartenenti alle classi I o III, con sindrome del seno malato nota, con blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado e con pacemaker.

I pazienti che, dopo essere stati trattati con amiodarone 600 mg/die per un periodo di 4 settimane, non avevano recuperato un ritmo sinusale venivano sottoposti ad una cardioversione elettrica. Successivamente, questi pazienti venivano randomizzati a uno dei due gruppi di trattamento con amiodarone, episodico o continuo.
In seguito alla cardioversione la dose di amiodarone veniva diminuita ad una dose di mantenimento pari a 200 mg/die. Nel gruppo in trattamento episodico, la terapia con amiodarone veniva sospesa 4 settimane dopo la randomizzazione. In caso di recidiva era programmata una nuova cardioversione e la terapia con amiodarone veniva iniziata un mese prima e proseguita per il mese successivo l'intervento. In tutti i pazienti randomizzati al gruppo in trattamento continuo, la terapia con amiodarone veniva proseguita costantemente.

I pazienti che manifestavano una recidiva in entrambi i gruppi venivano trattati nuovamente con amiodarone 600 mg/die per un periodo di 4 settimane, se la somma dei livelli ematici di amiodarone e del suo metabolita desetilamiodarone era <1 mg/l o se, per un periodo di 2 settimane, era <2 mg/l.

L'end point primario di tipo composito era costituito dagli eventi avversi maggiori correlati sia all'uso di amiodarone che alle patologie cardiache di base .

Tali eventi comprendevano effetti cardiovascolari, ipertiroidismo e ipotiroidismo, tossicità polmonare ed epatica ed effetti dermatologici, oftalmici, neurologici e del tratto gastrointestinale.

Gli eventi correlati a patologie cardiache di base erano: insufficienza cardiaca, complicanze tromboemboliche, sanguinamento, ischemia miocardiaca o infarto e morte.

L'end point secondario era definito dalla mortalità da tutte le cause e dalle ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, incluse ospedalizzazioni per cardioversione elettrica, fibrillazione atriale e eventi maggiori correlati a patologie cardiache di base e all'uso di amiodarone.

In totale, 209 pazienti sono risultati eleggibili per l'analisi e sono stati randomizzati ad amiodarone in trattamento continuo (n=103) o episodico (n=106). Dopo un follow-up mediano di 2,1 anni, 51 pazienti (48%) in trattamento episodico rispetto a 64 (62%) in trattamento continuo avevano un ritmo sinusale (p=0,5). Sono stati registrati 85 casi (80%) di recidive di fibrillazione atriale nel gruppo in trattamento episodico rispetto ai 56 casi (54%) nel gruppo in trattamento continuo (p<0,01).

Non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'end point primario composito

tra i due gruppi (35% dei pazienti in trattamento episodico rispetto al 33% dei pazienti in trattamento continuo).

Sono state evidenziate differenze non statisticamente significative nell'incidenza degli eventi maggiori correlati all'uso di amiodarone (19% dei soggetti in trattamento episodico rispetto al 24% in trattamento continuo) e alla presenza di patologie cardiache di base (16% del gruppo in trattamento episodico vs il 9% in trattamento continuo).

La mortalità da tutte le cause e l'ospedalizzazione da eventi cardiovascolari sono risultate più frequenti tra i pazienti in trattamento episodico vs la terapia continua (53% vs 34%, p=0,02).

Secondo gli autori, lo studio presenta alcuni limiti quali dimensioni relativamente piccole del campione e periodo di follow-up abbastanza breve, disegno in aperto, end point primario basato su outcome di rilevanza clinica ampiamente variabile.

Lo studio non ha evidenziato alcuna differenza rispetto all'end point composito relativo all'amiodarone e agli eventi avversi cardiaci maggiori tra il gruppo randomizzato al trattamento episodico e quello in trattamento continuo. Tuttavia, i pazienti in trattamento episodico hanno mostrato un aumento significativo del tasso di recidiva di fibrillazione atriale, un tasso significativamente maggiore di mortalità da tutte le cause e di ospedalizzazione da eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti in trattamento continuo.

Conflittod'interesse

uno degli autori ha dichiarato di avere ricevuto finanziamenti da Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim e Medtronic. Lo studio è stato supportato dalla Netherlands Heart Foundation e da Medtronic.

Dottoressa Maria Silvia Gagliostro

Riferimentobibliografico

Ahmed S et al, for the COVERT Investigators. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation. JAMA 2008; 300: 1784-92.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]