



# RAPPORTI ISTISAN 14|15

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

## **Fibrillazione atriale: tecnologie a supporto della strategia *pill-in-the-pocket***

F. Censi, G. Donati, G. Calcagnini, E. Mattei,  
A. Gargaro, G. Biancalana, A. Capucci, A. Puglisi



TECNOLOGIE  
E SALUTE



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Fibrillazione atriale: tecnologie a supporto  
della strategia *pill-in-the-pocket***

Federica Censi, Giulia Donati, Giovanni Calcagnini,  
Eugenio Mattei, Alessio Gargaro, Gianluca Biancalana,  
Alessandro Capucci, Andrea Puglisi

*Dipartimento di Tecnologia e Salute*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN**  
**14/15**

Istituto Superiore di Sanità

**Fibrillazione atriale: tecnologie a supporto della strategia *pill-in-the-pocket*.**

Federica Censi, Giulia Donati, Giovanni Calcagnini, Eugenio Mattei, Alessio Gargaro, Gianluca Biancalana, Alessandro Capucci, Andrea Puglisi  
2014, ii, 36 p. Rapporti ISTISAN 14/15

La strategia “Pill-in-the-Pocket” (PiP), letteralmente “pillola in tasca” per il trattamento della fibrillazione atriale parossistica, consiste nell’auto-somministrazione di una singola dose orale di antiaritmico nel momento in cui viene riscontrato l’evento. Attualmente tale strategia terapeutica è basata sulla sintomatologia del paziente, anche se nella gran parte dei pazienti la fibrillazione atriale risulta asintomatica. Ad oggi esistono tecnologie che possono supportare questa strategia terapeutica, garantendo maggiore affidabilità per il riconoscimento della fibrillazione atriale rispetto alla presenza di sintomi. Le tecnologie oggi disponibili, in termini di hardware, software e firmware permette la diagnosi automatica della fibrillazione atriale sulla base di tracciati ECG ottenuti ed elaborati da dispositivi impiantabili o indossabili. In questo lavoro sono state condotte analisi statistiche su popolazioni di pazienti con storia certa di episodi di fibrillazione atriale, per valutare la fattibilità e la vantaggiosità di tecnologie a supporto dell’approccio PiP.

*Parole chiave:* Fibrillazione atriale; Pillola in tasca; Tecnologia

Istituto Superiore di Sanità

**Atrial fibrillation: technology as support for the *pill-in-the-pocket* strategy.**

Federica Censi, Giulia Donati, Giovanni Calcagnini, Eugenio Mattei, Alessio Gargaro, Gianluca Biancalana, Alessandro Capucci, Andrea Puglisi  
2014, ii, 36 p. Rapporti ISTISAN 14/15 (in Italian)

Pill-in-the-pocket strategy for the treatment of the paroxysmal atrial fibrillation (AF) consists in the auto-administration of a single dose of antiarrhythmic drug when the event is detected. Currently this strategy is based on patient’s symptoms, although in the majority of patients it is asymptomatic. Today technology exists that can support this therapeutic strategy, guaranteeing more reliability to detect atrial fibrillation than symptoms. Available technology allows automatic diagnosis of AF from ECG trace processed by implantable or wearable device. In this report some statistical analysis have been carried out on a population of patients with a history of AF, to evaluate the advantages and the reliability of technologies supporting PiP approach.

*Key words:* Atrial fibrillation; Pill-in-the-pocket; Technology

Per informazioni su questo documento scrivere a: [federica.censi@iss.it](mailto:federica.censi@iss.it)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Censi F, Donati G, Calcagnini G, Mattei E, Gargaro A, Biancalana G, Capucci A, Puglisi A. *Fibrillazione atriale: tecnologie a supporto della strategia *pill-in-the-pocket**. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/15).

---

Legale rappresentante dell’Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
<b>1. Fibrillazione atriale</b> .....	2
1.1. Definizione e classificazione della fibrillazione atriale.....	2
1.2. Epidemiologia della fibrillazione atriale .....	3
1.3. Diagnosi di fibrillazione atriale.....	4
1.4. Strategia PiP.....	4
1.5. PiP per il trattamento della fibrillazione atriale: valutazione del rapporto costo-beneficio .....	6
1.6. Vantaggi della strategia PiP .....	6
1.7. Criticità attuali della strategie PiP per la gestione della fibrillazione atriale.....	7
<b>2. Tecnologie e sistemi di monitoraggio del segnale ECG per la diagnosi della fibrillazione atriale</b> .....	8
2.1. Sistemi impiantabili .....	8
2.1.1. Pacemaker.....	8
2.1.2. Loop-recorder .....	9
2.1.3. Controllo remoto dei dispositivi impiantabili .....	10
2.2. Sistemi indossabili .....	11
2.2.1. <i>Human Recorded System</i> .....	11
2.2.2. <i>Lifetouch</i> .....	12
2.2.3. <i>Nuvant</i> .....	13
2.2.4. <i>Zio Patch</i> .....	13
2.2.5. <i>CardioLeaf</i> .....	14
2.2.6. <i>LifeStar</i> .....	15
2.2.7. <i>Heartrak</i> .....	15
<b>3. Caratterizzazione statistica degli episodi di fibrillazione atriale in una popolazione di pazienti parossistici</b> .....	17
3.1. Descrizione della popolazione .....	17
3.2. Analisi degli episodi.....	17
<b>4. Strategie di monitoraggio della fibrillazione atriale nell’approccio PiP</b> .....	21
4.1. Strategia basata sul controllo remoto dei dispositivi impiantabili.....	21
4.2. Strategia basata sul monitoraggio in tempo reale dei dispositivi indossabili .....	21
4.3. Impatto delle strategie di monitoraggio .....	22
<b>5. Tecnologie innovative per l’implementazione delle strategie di monitoraggio della fibrillazione atriale</b> .....	27
5.1. Requisiti di un sistema innovativo .....	27
5.2. Tecnologia dei sistemi impiantabili .....	28
5.3. Tecnologia dei sistemi indossabili .....	29

<b>6. Simulazione delle strategie di monitoraggio su una popolazione con fibrillazione atriale parossistica .....</b>	<b>30</b>
6.1. Descrizione della popolazione .....	30
6.2. Risultati delle simulazioni.....	33
 <b>Conclusioni.....</b>	 <b>34</b>
 <b>Bibliografia.....</b>	 <b>35</b>

## INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata dalla perdita da parte degli atri di ogni attività elettrica organizzata con scomparsa del ritmo sinusale; ne risulta che la fisiologica attività meccanica delle pareti atriali viene sostituita da movimenti anomali ed emodinamicamente inefficaci.

La fibrillazione atriale può dar luogo ad importanti conseguenze cliniche quali scompenso cardiaco ed eventi tromboembolici sistemici come l'ictus cerebrale. L'incidenza di fibrillazione atriale cresce con l'età e negli ultimi 20 anni si è osservato un incremento del 66% delle ospedalizzazioni dovute alla sua insorgenza. La fibrillazione atriale è diventata quindi un problema di sanità pubblica estremamente costoso.

Al fine di limitare l'incidenza di tale patologia e le complicazioni ad essa associate, occorre poter controllare e gestire al meglio i pazienti a rischio. La diagnosi certa di fibrillazione atriale è affidata essenzialmente alla documentazione elettrocardiografica durante l'evento aritmico; tuttavia in circa il 30% dei casi l'aritmia decorre asintomatica o con sintomi atipici e perciò la diagnosi risulta difficile. Per individuare un episodio di fibrillazione atriale intermittente la letteratura suggerisce la necessità di un monitoraggio ECG almeno giornaliero.

Per quanto riguarda la strategia terapeutica vi è una categoria di pazienti affetti da fibrillazione atriale che potrebbe trarre beneficio dall'approccio "Pill-in-the-Pocket" (PiP) (letteralmente "pillola in tasca"), in cui il paziente si auto-somministra una singola dose orale di antiaritmico nel momento in cui viene riscontrato l'evento. Attualmente, ai fini della somministrazione del farmaco, il riconoscimento della fibrillazione atriale è affidato unicamente ai sintomi percepiti dal paziente. Questo approccio è una delle principali criticità della strategia PiP.

Ad oggi esistono tecnologie che possono supportare questa strategia terapeutica, garantendo maggiore affidabilità per il riconoscimento della fibrillazione atriale rispetto alla presenza di sintomi. La tecnologia oggi disponibile – in termini di hardware, software e firmware – permette la diagnosi automatica della fibrillazione atriale sulla base di tracciati ECG ottenuti ed elaborati da dispositivi impiantabili o indossabili.

In questo lavoro sono state condotte analisi statistiche su popolazioni di pazienti con storia certa di episodi di fibrillazione atriale, per valutare la fattibilità e la vantaggiosità di tecnologie a supporto dell'approccio PiP.

# 1. FIBRILLAZIONE ATRIALE

## 1.1. Definizione e classificazione della fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata dalla perdita da parte degli atri di ogni attività elettrica organizzata; da un punto di vista elettrofisiologico la fibrillazione atriale è caratterizzata dall'assenza di una depolarizzazione coordinata del miocardio atriale, dovuta alla presenza di onde di depolarizzazione multiple e migranti che attraversano in maniera caotica la superficie degli atri. Ne risulta la scomparsa del ritmo sinusale che viene sostituito da movimenti anomali ed emodinamicamente inefficaci delle pareti degli atri.

La fibrillazione atriale può dar luogo ad importanti conseguenze: l'inefficace contrazione dell'atrio porta alla perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare (risulta particolarmente grave in presenza di una ridotta *compliance* del ventricolo sinistro); l'irregolare stimolazione del nodo atrio-ventricolare causa una risposta ventricolare rapida e irregolare; il ristagno di sangue negli atri può portare alla formazione di trombi e aumentando il rischio di ictus.

Negli ultimi 20 anni, si è osservato un incremento del 66% delle ospedalizzazioni dovute a insorgenza di fibrillazione atriale. Le cause di tale aumento sono da ricercare nella combinazione di vari fattori: l'invecchiamento della popolazione, una crescente prevalenza di patologie cardiovascolari croniche e un diverso approccio alla diagnosi tramite l'uso di dispositivi di monitoraggio ambulatoriali (1-3). Dunque la fibrillazione atriale è un problema di sanità pubblica estremamente costoso; globalmente, è stimato un costo annuo per paziente di circa 3000€, e considerata la prevalenza, il carico sociale è enorme, circa 13,5 miliardi di euro annui nella sola Unione Europea.

Nonostante i vari studi effettuati riguardo il costo di tale patologia, in vari Paesi aventi differenti sistemi di assistenza sanitaria, il costo del trattamento della fibrillazione atriale appare essere molto simile in tutti gli studi e si avvicina a quello osservato dallo studio COCAF (*Cost of Care Distribution Atrial Fibrillation Patients*) (3).

Esistono numerose classificazioni della fibrillazione atriale, alcune basate sulle caratteristiche elettrocardiografiche ed elettrofisiologiche, altre sulle caratteristiche cliniche.

La classificazione prevede le seguenti forme di fibrillazione atriale:

- *di nuova insorgenza*  
comprende le forme di fibrillazione atriale che sono documentate per la prima volta, indipendentemente dalla presenza di sintomi, dall'eventuale riconversione spontanea a ritmo sinusale, dalla durata dell'episodio o da eventuali precedenti episodi non documentati;
- *ricorrente*  
comprende qualsiasi forma di recidiva di fibrillazione atriale;
- *parossistica*  
comprende le forme di fibrillazione atriale che terminano spontaneamente entro 48h o che sono interrotte con cardioversione (farmacologica o elettrica) entro questo periodo;
- *persistente*  
comprende le forme di fibrillazione atriale che persistono oltre 48 h (fino a 1 anno) e/o che sono interrotte con cardioversione (elettrica o farmacologica) dopo questo periodo. Il

cut-off di 48 h è stato adottato per le implicazioni terapeutiche che esso comporta; dopo tale periodo, infatti, diventa obbligatorio instaurare una terapia anticoagulante prima di poter eseguire una cardioversione elettrica o farmacologica;

- *persistente di lunga durata*  
comprende le forme di fibrillazione atriale che durano ininterrottamente da più di 1 anno. Tale definizione è importante soprattutto in funzione di un'eventuale procedura di ablazione transcateretere o chirurgica della fibrillazione atriale, le cui probabilità di successo sono strettamente correlate alla durata dell'aritmia;
- *permanente*  
comprende le forme di fibrillazione atriale nelle quali non sono stati effettuati tentativi di cardioversione o, se effettuati, non hanno avuto successo per mancato ripristino del ritmo sinusale o per recidive precoci dell'aritmia che sconsigliano ulteriori tentativi di cardioversione. La fibrillazione atriale permanente è, in sostanza, quella accettata dal medico e dal paziente;
- *silente (o asintomatica)*  
comprende le forme di fibrillazione atriale che non si associano a sintomi. Può essere diagnosticata a seguito di una complicanza correlata alla fibrillazione atriale, come l'ictus ischemico o la tachicardiomiopatia, o incidentalmente a seguito di un controllo elettrocardiografico effettuato per altri motivi. La fibrillazione atriale silente può comprendere qualsiasi forma temporale di fibrillazione atriale;
- *secondaria*  
comprende le forme di fibrillazione atriale in cui è possibile individuare la causa dell'aritmia, una condizione favorente o una concomitante patologia cardiovascolare associata;
- *primitiva o isolata*  
comprende le forme di fibrillazione atriale che colpiscono principalmente individui di giovane età o, comunque, di età <60 anni che non presentano segni clinici o ecocardiografici di concomitante patologia cardiopolmonare, né ipertensione arteriosa né qualsiasi altro fattore noto e identificabile di fibrillazione atriale.

È chiaro come le diverse forme di fibrillazione atriale non siano mutuamente esclusive nello stesso paziente e come nel tempo ogni forma possa virare in un'altra. In questi casi l'aritmia va etichettata tenendo conto di quale sia la forma di fibrillazione atriale prevalente negli ultimi 6 mesi.

## 1.2. Epidemiologia della fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta più frequente nella pratica clinica con una prevalenza nella popolazione generale dello 0,5-1%. La prevalenza è relativamente bassa tra i giovani, ma aumenta con l'avanzare dell'età: 4,8% tra i 70 e 79 anni, 8,8% tra 80 e 89 anni.

Nell'ambito del Progetto Cuore (4), coordinato dal 1998 dall'Istituto Superiore di Sanità, è stato stimato che la prevalenza della fibrillazione atriale nella popolazione generale allo 0,9% per gli uomini e allo 0,7% per le donne; il valore aumenta per la popolazione con più di 75 anni, al 2,5% per gli uomini e al 2,4% per le donne.

È possibile stimare che il numero dei pazienti affetti da fibrillazione atriale in Italia siano circa 610000 persone (10% della popolazione totale).

Secondo le proiezioni ISTAT gli anziani al 2050 dovrebbero essere circa 18.748.000 pari al 33,6% della popolazione totale. Dato l'aumento della prevalenza di fibrillazione atriale con l'età, è attesa nei prossimi anni un'epidemia di fibrillazione atriale: infatti si stima che nel 2050 circa 1.284.000 persone con più di 65 anni saranno affette da fibrillazione atriale.

La fibrillazione atriale non è un'aritmia letale, ma è associata a un rischio aumentato di mortalità per eventi ischemici cerebrovascolari e scompenso cardiaco. La fibrillazione atriale aumenta il rischio di morte di 1,5 nei maschi e di 1.9 nelle donne (5). Inoltre la causa del decesso nel 50% dei pazienti fibrillanti è un evento cardiovascolare (6), soprattutto ictus o scompenso cardiaco.

### 1.3. Diagnosi di fibrillazione atriale

La diagnosi di fibrillazione atriale è affidata essenzialmente alla documentazione elettrocardiografica durante l'evento aritmico. La sintomatologia tipica della fibrillazione atriale sono le palpitazioni percepite dai pazienti o il rilievo dell'irregolarità del polso; tuttavia in circa il 30% dei casi la fibrillazione atriale può decorrere asintomatica o con sintomi atipici (quali sintomi di scompenso cardiaco, conseguente all'elevata frequenza cardiaca e alla perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare sinistro).

La diagnosi di fibrillazione atriale si basa quindi su registrazioni Holter, che ad oggi possono durare più di 24 ore.

Altre tecnologie per il riconoscimento degli eventi di fibrillazione atriale si basano su dispositivi impiantabili come pacemaker e *loop-recorder*, o esterni come *loop-recorder* esterni ed *event-recorder*.

Dai dati ottenuti da un recente studio, una registrazione Holter permette di individuare un episodio di fibrillazione atriale intermittente nel 10% dei casi circa. Tale percentuale aumenta utilizzando una registrazione Holter di 7 giorni e di 30 giorni, raggiungendo il 35% e il 58% circa, rispettivamente (7). Sulla base di queste evidenze, la letteratura suggerisce la necessità di un monitoraggio almeno giornaliero dei pazienti affetti da questa patologia.

### 1.4. Strategia PiP

Le ultime linee guida sulla gestione del paziente con fibrillazione atriale sono state pubblicate nel 2012 (8).

A seguito dell'insorgenza di un primo episodio di fibrillazione atriale isolato si ha l'indicazione del ripristino nel paziente del ritmo sinusale. Nel caso di recidive, le principali strategie terapeutiche sono: controllo del ritmo e controllo della frequenza. La prima consiste nel cercare di ripristinare il ritmo normale degli atri, con la seconda invece si cerca di tenere sotto controllo la frequenza cardiaca, mantenendo la frequenza di risposta ventricolare entro gli 80 battiti del cuore per minuto.

Nei pazienti con fibrillazione atriale ricorrente a rischio di recidive, una strategia comunemente utilizzata è la profilassi a lungo termine con farmaci antiaritmici, che presenta tuttavia alcuni svantaggi (come la necessità di assunzione quotidiana dell'antiaritmico e il rischio di effetti negativi di tali farmaci); inoltre spesso con questa strategia le recidive rimangono frequenti. È anche possibile effettuare l'ablazione delle vene polmonari mediante catetere a radiofrequenza, usata in pazienti che hanno episodi aritmici frequenti nonostante la profilassi orale a lungo termine.

Diversi pazienti con fibrillazione atriale ricorrente presentano invece episodi che non sono frequenti (inferiori ad 1 per mese) e che sono emodinamicamente ben tollerati, ma che presentano una durata tale da richiedere un intervento d'emergenza o una ospedalizzazione. Questi pazienti potrebbero trarre beneficio dall'approccio PiP, in cui il paziente assume una singola dose orale di antiaritmico nel momento in cui percepisce sintomi come palpitazioni. Tale strategia è anche suggerita dalle linee guida ESC nel caso di fibrillazione atriale di recente insorgenza.

Questa strategia è indicata nei pazienti con meno di 75 anni senza cardiopatie strutturali ma con episodi di fibrillazione atriale non frequenti, perduranti < 48 ore, fortemente sintomatici per palpitazioni ad inizio improvviso. La strategia consiste nella cardioversione farmacologica extraospedaliera indotta dall'autosomministrazione orale da parte del paziente di una singola dose di carico di farmaco antiaritmico (flecainide o propafenone). È una strategia terapeutica che viene prescritta dal cardiologo, che deve testarne la sicurezza in ambiente medico protetto, istruendo adeguatamente il paziente. Il paziente deve assumere il farmaco in bolo unico 5 minuti dopo l'inizio dei sintomi e deve rimanere a riposo (seduto o supino) fino all'interruzione del disturbo o comunque per almeno 3-4 ore dopo l'assunzione del farmaco. Se dopo 3 ore il disturbo persiste o recidiva il paziente deve rivolgersi al Pronto Soccorso.

L'efficacia di una singola dose di carico orale di flecainide e di propafenone nel convertire la fibrillazione atriale di recente esordio a ritmo sinusale è stata documentata in diversi studi clinici controllati con placebo (9-17). I due farmaci hanno mostrato un'efficacia simile, con percentuali di successo varianti tra il 58 e il 95%, in base alla durata della fibrillazione atriale (9-21). In tutti gli studi in letteratura, è stata riportata una bassa incidenza di effetti indesiderati. In uno studio del 2004 è stata dimostrata l'applicabilità dell'approccio PiP (22), arruolando 268 pazienti di età compresa tra i 18 e i 75 anni, richiedenti un intervento d'emergenza per fibrillazione atriale di recente insorgenza (inferiore a 48 ore), ben tollerata emodinamicamente (assenza di sintomi quali dispnea, presincope o sincope). Questi pazienti presentavano una media di episodi di fibrillazione atriale inferiore ad 1 al mese. Tutti i soggetti hanno subito un primo trattamento in ospedale, a seguito del quale alcuni pazienti sono stati selezionati per il successivo trattamento extraospedaliero. I pazienti sono stati prima cardiovertiti, in ambiente ospedaliero, mediante somministrazione di una dose di flecainide (300 mg se il paziente pesava 70 kg o più; 200 mg per le persone di peso inferiore ai 70 kg) oppure di propafenone (600 mg se il paziente pesava 70 kg o più; 450 mg per le persone di peso inferiore ai 70 kg). Il trattamento farmacologico era considerato "di successo" se il tempo di conversione a ritmo sinusale era inferiore a 6 ore dopo la somministrazione del farmaco.

Dei 268 pazienti, 58 sono stati esclusi dal trattamento extra-ospedaliero. In 41, il farmaco è risultato inefficace nel ripristinare il ritmo sinusale entro 6 ore. In altri 14 sono insorti effetti indesiderati dovuti al trattamento: in 4 ipotensione transitoria, in 7 flutter atriale, in 1 conduzione AV 1:1, e in 3 una leggera bradicardia sintomatica.

I rimanenti 210 pazienti, età media 59 anni, per i quali il trattamento in ospedale ha avuto successo, sono stati dimessi e selezionati per eseguire il trattamento PiP con flecainide o propafenone e sottoposti a osservazione per un periodo di 15 mesi. Ai soggetti è stato raccomandato di prendere il farmaco 5 minuti dopo l'insorgenza di palpitazioni e di rimanere possibilmente a riposo fino al termine di tali sintomi, facendo un resoconto scritto dell'accaduto. Inoltre gli è stato indicato di chiamare il pronto soccorso qualora le palpitazioni non fossero terminate entro 8 ore dall'assunzione del farmaco o si fossero presentati altri sintomi come dispnea, presincope o sincope.

Tra i pazienti arruolati 118 non presentavano segni di malattia cardiaca e i rimanenti 92 (43%) presentavano invece una lieve cardiopatia. Quattro pazienti sono andati perduti subito dopo l'arruolamento. Il 20% (n. 41) non ha sperimentato alcuna recidiva aritmica durante il

periodo di follow-up, mentre 165 hanno riferito 618 episodi di palpitazione con esordio improvviso.

Il trattamento farmacologico è risultato efficace nel 94% degli episodi aritmici (534 su 569 episodi trattati) e nell'84% del pazienti trattati.

Il tempo necessario per la risoluzione dei sintomi dopo assunzione del farmaco è stato in media di 98 minuti. Sedici episodi aritmici sono stati interrotti in un tempo maggiore di 6 ore senza che il paziente contattasse il pronto soccorso. Ventisei episodi (5%) hanno richiesto un intervento d'emergenza, con ospedalizzazione per 10 di questi (2%). Il 7,9% (49 su 618) degli episodi aritmici non sono stati trattati, soprattutto a causa dell'indisponibilità del farmaco e il 10% (5) di questi ha richiesto intervento d'emergenza.

Durante il periodo di osservazione il numero delle chiamate al mese per un intervento d'emergenza si è ridotto in modo significativo rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente: 4,9 verso 45,6 ( $p < 0,001$ ). Anche il numero delle ospedalizzazioni per mese durante il periodo di follow-up è risultato significativamente più basso: 1,6 verso 15 ( $p < 0,001$ ).

I risultati di questo studio hanno mostrato che il trattamento extra-ospedaliero della fibrillazione atriale ricorrente mediante l'approccio PiP è fattibile e sicuro, con un'alta incidenza di *compliance* per il paziente e una bassa percentuale di reazioni avverse.

## **1.5. PiP per il trattamento della fibrillazione atriale: valutazione del rapporto costo-beneficio**

Uno studio pubblicato nel 2010 sulla rivista *Health Technology Assessment* (23) riassume i risultati presenti in letteratura sull'efficacia clinica ed economica del trattamento PiP per pazienti con fibrillazione atriale parossistica, in confronto al trattamento in ospedale e alla terapia continua con farmaci antiaritmici (*AntiArrhythmic Drugs*, ADD). Il modello mostra come la strategia PiP sia leggermente meno efficace dal punto di vista clinico rispetto alle altre due, ma molto meno costosa, in quanto consente di risparmiare circa £ 800 per ogni paziente all'anno. Le analisi di sensibilità ad una via non hanno mostrato sostanziali differenze in termini di costo-efficacia tra le tre strategie, se non in relazione all'età dei pazienti, dove il PiP risulta migliore rispetto all'AAD per gli uomini oltre i 65 anni e nelle donne oltre i 70.

## **1.6. Vantaggi della strategia PiP**

La strategia PiP, oltre all'aspetto costo-efficacia trattato nel paragrafo precedente, presenta altri importanti vantaggi quali:

- trattamento dell'episodio di fibrillazione atriale parossistica all'esordio: in questo modo si ha il rapido sollievo dei sintomi e si riduce il rischio di complicazioni tromboemboliche;
- riduzione del numero di visite in ospedale, con conseguenti vantaggi per il paziente e per la struttura;
- maggiore *compliance* del paziente: una strategia di trattamento PiP preserva il paziente dal continuo trattamento farmacologico antiaritmico, evitando il verificarsi di effetti collaterali che spesso portano a una modifica del dosaggio o addirittura all'interruzione del trattamento.

## **1.7. Criticità attuali della strategie PiP per la gestione della fibrillazione atriale**

Gli svantaggi del PiP riguardano principalmente la sicurezza del metodo.

Sono state sollevate preoccupazioni per il rischio d'insorgenza di aritmie correlate all'assunzione dei farmaci. Nelle studi condotti finora sull'efficacia di una singola dose orale di farmaco antiaritmico per la conversione della fibrillazione atriale parossistica in ritmo sinusale, sono sempre state ben definite le popolazioni in modo tale che i pazienti presentassero i requisiti per la auto-somministrazione del farmaco, mentre risultano limitati studi riguardo la sicurezza del trattamento in ambiente extra-ospedaliero.

Un altro aspetto importante consiste nel fatto che durante il periodo di follow-up dei pazienti, la rilevazione di episodi aritmici e il concomitante trattamento farmacologico sono basati esclusivamente sui sintomi percepiti dal paziente. Per questo non vi è la possibilità di escludere che alcuni degli episodi aritmici percepiti dal paziente siano causati da aritmie diverse dalla fibrillazione atriale.

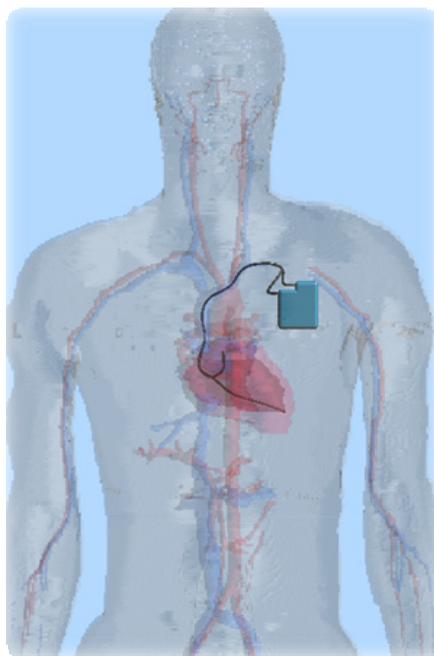
Infine, rispetto al trattamento giornaliero dei pazienti con farmaci antiaritmici o all'intervento di urgenza in ospedale per la cardioversione, la strategia PiP risulta meno efficace clinicamente, ma non si può escludere che questo dipenda dall'incertezza relativa all'auto-diagnosi di fibrillazione atriale.

## 2. TECNOLOGIE E SISTEMI DI MONITORAGGIO DEL SEGNALE ECG PER LA DIAGNOSI DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

### 2.1. Sistemi impiantabili

#### 2.1.1. Pacemaker

Il pacemaker è un dispositivo medico impiantabile in grado di sostituire la funzione di generare impulsi elettrici nel cuore, nel caso di malfunzionamento del sistema di conduzione ed eccitazione del miocardio. Tali impulsi elettrici vengono trasmessi alle fibre eccitabili del muscolo cardiaco tramite un elettrocattetero il quale stabilisce il collegamento elettrico fra lo stimolatore e il cuore. Il pacemaker può avere configurazione unipolare, nel caso in cui un elettrodo sia posto sulla punta dell'elettrocattetero e l'altro sia costituito dalla cassa metallica (in titanio) del generatore d'impulsi, oppure bipolare con i due elettrodi allocati sulla parte distale dell'elettrocattetero distanti fra loro 1÷3 cm (Figura 1).



**Figura 1. Configurazione di un impianto di pacemaker con elettrocatteteri in atrio destro e ventricolo destro**

I moderni pacemaker sono in grado di rilevare l'attività elettrica del cuore (funzione di *sensing*) e di stimolare (funzione di *pacing*) solo quando questa è insufficiente. Essi si distinguono in monocamerale, i quali utilizzano un unico elettrocattetero per sentire e stimolare

una sola camera cardiaca (atrio o ventricolo), e bicamerali, che prevedono invece l'inserimento di due elettrocateri, uno in atrio e uno in ventricolo.

I pacemaker si differenziano, inoltre, in base alle loro modalità di funzionamento, cioè ai diversi tipi di risposta all'attività cardiaca spontanea. Possono essere:

- *asincroni*  
impulsi di frequenza programmata, svincolata e indipendente dall'attività spontanea cardiaca;
- *sincroni*  
impulsi anche in presenza di attività spontanea cardiaca, sincroni con l'onda P in caso di pacemaker atriali o con il complesso QRS in caso di pacemaker ventricolari;
- *a domanda o inibiti*  
impulsi solo in caso di frequenza cardiaca spontanea inferiore a quella programmata; si tratta della modalità di funzionamento attualmente più impiegata.

Le modalità di funzionamento di un pacemaker sono individuate da un codice. Il più semplice è un codice a tre lettere, introdotto dalla ICHD (Inter-Society Commission for Heart Disease resources). La prima lettera indica la camera stimolata, la seconda quella rilevata e la terza indica la risposta alla rilevazione.

I pacemaker possono essere programmati attraverso un collegamento telemetrico da un operatore esterno il quale può modificare, in ogni momento, alcuni parametri quali la frequenza di scarica, l'ampiezza dell'impulso o la sensibilità del pacemaker agli eventi elettrici esterni.

Per quanto riguarda la fibrillazione atriale, nei pazienti che rientrano nelle categorie per cui le linee guida nazionali e internazionali prevedono l'impianto di un pacemaker o di un defibrillatore, l'apparecchio garantisce la registrazione continua dell'attività cardiaca e dunque anche degli episodi di fibrillazione atriale.

### **2.1.2. Loop-recorder**

Il *loop-recorder* impiantabile è un dispositivo impiantabile di piccole dimensioni che controlla costantemente il ritmo cardiaco e lo memorizza in modo automatico o manuale, tramite un attivatore portatile a uso del paziente. Il monitor cardiaco viene impiantato sottocute, nella porzione superiore del torace, mediante una procedura chirurgica semplice e minimamente invasiva (Figura 2).



**Figura 2. Loop-recorder impiantabile**

Il monitor cardiaco impiantabile è programmato per monitorare continuamente l'attività del cuore sotto forma di elettrocardiogramma (ECG). I *loop-recorder* impiantabili sono dotati di memoria retrospettiva (*loop*) e sono in grado di registrare e cancellare continuamente la traccia elettrocardiografica. Questa caratteristica rende possibile la registrazione dell'ECG anche dopo l'insorgenza del sintomo. Infatti, documentano la traccia dell'ECG non solo al momento del sintomo ma anche nel periodo antecedente e successivo ad esso.

Per tutti i pazienti affetti da fibrillazione atriale parossistica e con caratteristiche tali da poter ricorrere ad un approccio PiP per cui le indicazioni terapeutiche non prevedono l'impianto di un pacemaker, una strada possibile è quella dei *loop-recorder*, attualmente poco utilizzati e rivolti specialmente al trattamento della sincope.

### 2.1.3. Controllo remoto dei dispositivi impiantabili

Il monitoraggio remoto dei dispositivi cardiaci impiantabili, ideato e realizzato per la prima volta tra il 1999 e il 2000 sfruttando la rivoluzione che ha permesso la larga disponibilità di sistemi elettronici miniaturizzati e di telefonia senza fili, è attualmente messo a punto da tutte le maggiori aziende produttrici di dispositivi cardiaci impiantabili e utilizzato ormai in molte strutture ospedaliere. Lo scopo del servizio non è solo quello di poter controllare un maggior numero di pazienti nel minor tempo possibile, pur mantenendo elevati gli standard di qualità delle cure; il controllo remoto consente infatti un diverso modo di organizzare l'assistenza attraverso la continua raccolta di informazioni relative al funzionamento del dispositivo e allo stato clinico del paziente, senza la presenza fisica dello stesso in ambulatorio.

In sintesi i vantaggi potenziali del controllo remoto riconosciuti dall'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmiologia includono (24):

- identificazione precoce di problemi tecnici del dispositivo e degli elettrocateretri e in particolare delle malfunzioni; valutazione continua dello stato della batteria e delle funzioni di *sensing*, soglia e impedenza;
- identificazione precoce dei cambiamenti dello stato clinico del paziente: aritmie atriali e ventricolari, trend della frequenza cardiaca, progressione dello scompenso, variazione del peso corporeo, attività fisica;
- reazione tempestiva alle variazioni dello stato clinico e valutazione tempestiva dei cambiamenti terapeutici introdotti;
- induzione e ottimizzazione del numero dei follow-up ambulatoriali;
- migliore ottimizzazione nell'allocazione delle risorse del sistema sanitario.

Attualmente i sistemi di controllo remoto sui *device* utilizzano due componenti: un monitor in comunicazione wireless con il pacemaker che viene fornito al paziente dopo l'impianto e un server dove i dati vengono archiviati. I dati scaricati dal dispositivo e inviati al server, corrispondono a quelli che sarebbero disponibili in una visita in ospedale utilizzando il programmatore; tali dati sono visualizzabili dal medico specialista mediante un sito web (ad accesso riservato). Un alto livello di attenzione è stato posto alla sicurezza dell'accesso all'interfaccia, prevedendo una autenticazione degli utenti attraverso nome utente e password. L'accesso ai dati è gestito attraverso protocolli che utilizzano le tecnologie più avanzate allo stato dell'arte per quanto riguarda gli aspetti relativi alla conservazione, sicurezza e riservatezza dei dati. Gli archivi in cui sono memorizzati i dati sono gestiti direttamente dal produttore del dispositivo.

In alcuni modelli il paziente può utilizzare il monitor per inviare i dati in occasione di controlli periodici, allarmi legati al funzionamento del dispositivo, episodi sintomatici, eventi

post-shock o sotto richiesta del medico. In altri modelli in dati vengono inviati in modo automatico su base giornaliera.

Tutte le soluzioni presenti sul mercato ad oggi sono in grado di interfacciarsi con i sistemi elettronici di archiviazione di dati medici, grazie all'adozione di standard per la interoperabilità dei sistemi di gestione di dati amministrativi e clinici.

Per quanto riguarda la destinazione d'uso di questi sistemi di monitoraggio, è bene tener presente che allo stato attuale questi sistemi non possono essere considerati comunque sistemi per la gestione di situazioni di urgenza/emergenza. Resta il fatto che il monitoraggio remoto di dispositivi impiantabili cardiaci può essere di aiuto nell'identificare anche eventi clinici significativi e/o cambiamenti nello stato complessivo del paziente.

Mentre è estremamente improbabile che il dato venga trasmesso e/o ricevuto corrotto, quello che può succedere è che l'intera trasmissione e/o ricezione non avvenga, venendo meno i dati relativi ad una interrogazione o ad un allarme per l'impossibilità da parte della struttura clinica ad accedere ai dati trasmessi.

## 2.2. Sistemi indossabili

Sistemi indossabili per il monitoraggio del segnale ECG stanno apparendo sul mercato ad un ritmo notevole. Si tratta di sistemi di piccole dimensioni (circa 10 cm di lunghezza), dotati di elettronica e di una batteria, che possono essere indossati. Alcuni sistemi appaiono come cerotti che vanno posizionati in una zona del torace; altri invece fanno uso di elettrodi standard per la registrazione ECG, che sono poi collegati all'unità di registrazione/elaborazione mediante dei cavi. Alcuni sono ricaricabili, altri sono usa e getta. Sono tipicamente dotati di connettività wireless per la trasmissione dei dati ECG ad un componente esterno, o di un alloggiamento per la memoria. La loro destinazione d'uso rientra nell'ambito ospedaliero, per il monitoraggio a distanza di pazienti ricoverati, e nell'ambito ambulatoriale per effettuare monitoraggi Holter della durata di qualche giorno.

Le potenzialità di questi sistemi indossabili per la diagnosi della fibrillazione atriale sono notevoli.

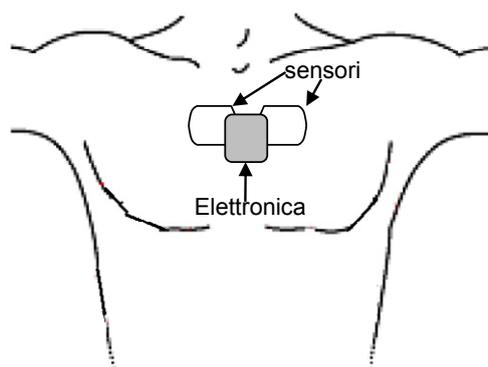
Alcuni sistemi sono in grado di effettuare una diagnosi di aritmie cardiache *on-board*. Di seguito sono riportati alcuni sistemi indossabili presenti sul mercato. La lista non è esaustiva.

### 2.2.1. Human Recorded System

WIN Human Recorder Co Ltd è un'azienda giapponese che ha lanciato un servizio di monitoraggio di segnali fisiologici usando una rete di sensori. In questo servizio, i segnali fisiologici sono acquisiti da un piccolo sensore adesivo fissato al torace, controllato da un telefono cellulare o da un PC: lo *Human Recorded System* (HRS-I). L'azienda commercializza questo dispositivo, ottenuto dai risultati della ricerca svolta presso l'Advanced Institute of Wearable Information Networks, un'organizzazione non-profit fondata da ricercatori dell'università di Tokio.

Il sensore misura i segnali elettrocardiografici, la frequenza cardiaca, le onde cerebrali, l'accelerazione, la temperatura, la respirazione, l'onda di polso. L'azienda WIN ha supportato lo sviluppo di algoritmi per analizzare i dati e ottenere indici delle condizioni di salute.

L'HRS-I è un sistema che misura il segnale ECG, la temperatura e l'attività fisica, quest'ultima stimando i movimenti mediante un sensore accelerometrico triassiale (Figura 3).



**Figura 3. Sistema *Human Recorded System* posizionato sul torace, con i sensori adesivi e i circuiti di acquisizione ed elaborazione dei segnali fisiologici**

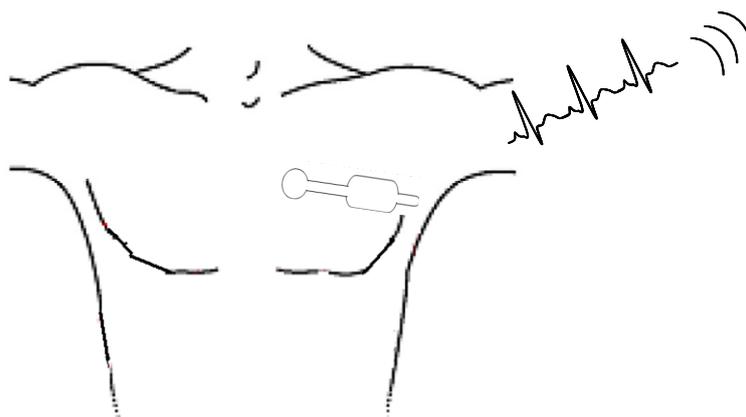
Il dispositivo determina le condizioni di salute mediante opportuni algoritmi e ha connessione wireless.

Le dimensioni sono 30×30×5mm e il peso è di 7 g. la durata della batteria è 3-4 giorni di funzionamento continuo. La connessione wireless rende possibile monitorare le condizioni di salute di una persona anche a distanza.

Il costo del servizio è di circa 100\$ al mese in caso di affitto e di circa 350 \$ per l'acquisto.

### **2.2.2. *Lifetouch***

Il sensore *Lifetouch* è un leggerissimo sensore wireless che analizza ogni battito cardiaco per fornire in tempo reale la frequenza cardiaca, l'attività respiratoria e la variabilità della frequenza cardiaca. Il sensore viene posizionato sul torace del paziente usando elettrodi ECG standard (Figura 4).



**Figura 4. Sistema *Lifetouch*, che permette la trasmissione dei segnali in modalità wireless**

Il sensore ha connettività wireless mediante la quale i dati vengono inviati ad un sistema esterno. Il sensore ha due modalità di funzionamento: modalità *Analysis* e modalità *Set Up*. Nella modalità *Analysis*, il sensore acquisisce il segnale ECG, lo digitalizza e lo analizza implementando un algoritmo di riconoscimento del battito cardiaco, estraendo la serie degli intervalli tra un battito e l'altro (cioè della frequenza cardiaca istantanea). Questi dati sono mandati al server esterno, garantendo un risparmio in termini di consumo di energia rispetto all'invio del segnale ECG originale. Nella modalità *Set Up*, viene trasmesso il segnale ECG; in questa modalità è possibile segnalare un evento, da parte del paziente o dell'operatore sanitario.

### 2.2.3. Nuvant

Il sistema *Nuvant* misura e registra continuamente il segnale ECG, che viene inviato periodicamente ad un centro di riferimento. Il dispositivo è composto da una parte indossabile, dotata di un pulsante per l'attivazione della registrazione del segnale durante i sintomi e di un dispositivo di trasmissione per l'invio del dato da parte del paziente (Figura 5). Il dispositivo indossabile si applica sul torace mentre il dispositivo di trasmissione deve essere portato dal paziente, ma non indossato.

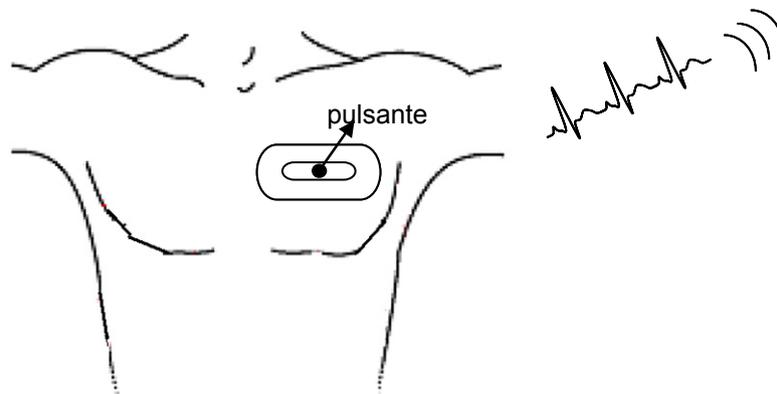
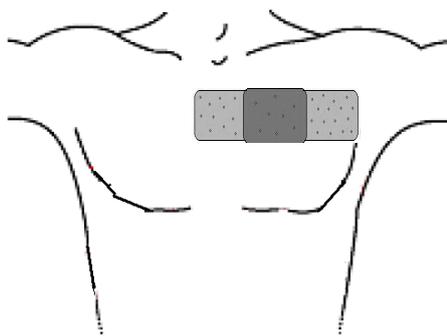


Figura 5. Sistema *Nuvant* per la registrazione continua del segnale ECG

### 2.2.4. Zio Patch

Il sistema *Zio Patch* è un cerotto progettato dalla società *iRhythm* per registrare continuamente il ritmo cardiaco fino a 14 giorni e in grado di individuare diverse aritmie tra cui la fibrillazione atriale (Figura 6).

Si tratta di un cerotto monouso per registrare l'ECG, spesso pochi mm e molto leggero (pesa circa 50 g), comodo da indossare perché senza cavi e poco appariscente sotto i vestiti. Gli elettrodi in idrogel garantiscono una buona qualità del contatto per periodi prolungati. Il cerotto analizza continuamente il ritmo cardiaco attraverso il segnale ECG; quando il periodo di monitoraggio è terminato, il paziente manda direttamente le registrazioni ai Centri Clinici *iRhythm*, dove sono lette dal personale addetto 24 ore al giorno, tutti i giorni della settimana.



**Figura 6. Sistema Zio Patch, costituito da un cerotto monouso in grado di registrare fino a 14 giorni di segnale ECG**

Il cerotto tiene in memoria registrazioni continuative per periodi fino a 14 giorni, per monitoraggi più lunghi (fino a 30 giorni) è progettato per tenere i dati solo su indicazione dei pazienti, che in presenza di un sintomo premono il tasto RECORD.

Registrando per un periodo lungo di tempo con un alto tasso di *compliance* del paziente, tali cerotti migliorano la probabilità di catturare aritmie con un solo test; può essere utilizzato per pazienti sintomatici o che soffrono di sintomi transitori come palpitazioni, mancanza di respiro, vertigini, giramenti di testa, pre-sincope, sincope, stanchezza, o ansia.

### **2.2.5. CardioLeaf**

Il *CardioLeaf*, ideato della Clearbridge Vitalsigns, è un dispositivo a scopo medico per monitoraggio ECG a tre derivazioni senza fili, facile da usare, di piccole dimensioni e molto sottile (Figura 7). Possiede due modalità di monitoraggio, una per la registrazione Holter dell'intera giornata e l'altra per il monitoraggio di eventi cardiaci singoli su comando del paziente. I dati registrati vengono memorizzati in uno spazio "Cloud" da dove possono essere trasmessi a smartphone o PC. Ciò consente sia al medico che al paziente una maggiore flessibilità nel monitoraggio di diverse patologie cardiache, consentendo sempre e ovunque la registrazione e la facile gestione di ritmi ECG anomali.

Le caratteristiche del *CardioLeaf* sono:

- registrazione di ECG a tre derivazioni;
- sistema indossabile a tecnologia senza cavi;
- chip a basso consumo energetico;
- calcolo di indici di attività;
- connessione wireless;
- due modalità di monitoraggio (in continua o a eventi segnalati dai pazienti).

Inoltre la Clearbridge Vitalsigns ha già ideato e commercializzato anche l'applicazione per la gestione del *CardioLeaf* dallo smartphone, compatibile con Android 2.3 e iOS5.

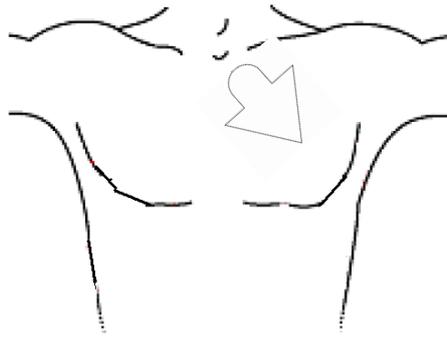


Figura 7. Sistema *CardioLeaf*, costituito da un sistema con 3 elettrodi

### 2.2.6. *LifeStar*

Il sistema dell'azienda Lifewatch chiamato ACT III Platinum è un sistema di telemetria wireless del segnale ECG, che può registrare 1 o 3 derivazioni. Un piccolo trasmettitore è indossato dal paziente e manda i dati ECG ad un sistema portatile che implementa l'analisi del segnale (Figura 8). Se viene identificata un'aritmia, il dato è mandato ad un centro di riferimento per una refertazione in tempo reale. Il trasmettitore indossato dal paziente è dotato di cavi connessi ad elettrodi ECG standard. Il sistema è dotato di una memoria estraibile in grado di memorizzare fino a 30 giorni di ECG. È programmabile da remoto e invia il report di dati quotidianamente. Permette l'analisi automatica di fibrillazione atriale e è dotato di algoritmi per l'analisi del tratto QT e ST.

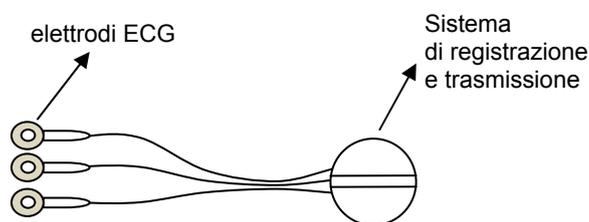
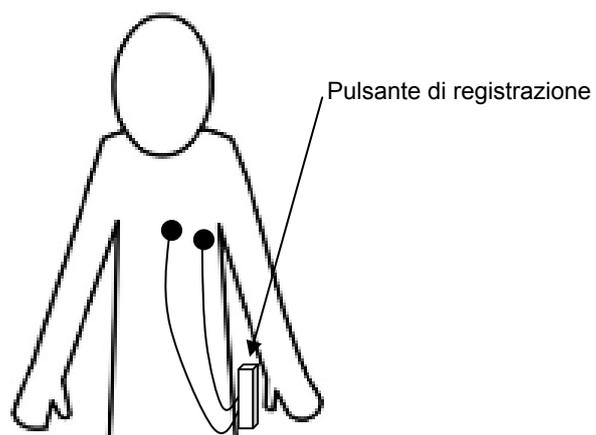


Figura 8. Sistema *LifeStar*, costituito da elettrodi standard connessi a un sistema di registrazione e trasmissione del segnale ECG

### 2.2.7. *Heartrak*

Il sistema *Heartrak* è un monitor di aritmie, in cui la segnalazione degli eventi aritmici possono essere sia automatiche che manuali. Il sistema implementa un'analisi *on-board* in tempo reale del segnale ECG, in base alla quale può attivare automaticamente la registrazione e l'invio del tracciato ECG al centro di riferimento. Il sistema è dotato di un registratore collegato ad elettrodi standard mediante dei cavi e di un sistema di trasmissione indossabile dal paziente (Figura 9).



**Figura 9. Sistema *Heartrak* composto da elettrodi collegati al sistema di elaborazione e trasmissione su richiesta del paziente mediante il pulsante**

### 3. CARATTERIZZAZIONE STATISTICA DEGLI EPISODI DI FIBRILLAZIONE ATRIALE IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI PAROSSISTICI

#### 3.1. Descrizione della popolazione

L'analisi è stata condotta sul database di eventi di fibrillazione atriale realizzato dal Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità dai dati dello studio Burden II (25) e contenente informazioni, quali giorno di insorgenza e durata degli eventi. I dati sono stati ottenuti analizzando le informazioni registrate da dispositivi di elettrostimolazione cardiaca impiantati in un gruppo di pazienti affetti da fibrillazione atriale. Il database contiene informazioni relative a più di 12.000 eventi, ottenute analizzando i dati di 250 pazienti, arruolati tra il 2004 e il 2006. Si tratta di una popolazione di pazienti con fibrillazione atriale intermittente, con indicazione all'impianto di pacemaker.

I criteri di inclusione sono: paziente indicato all'impianto di un pacemaker bicamerale *rate-responsive*, per sindrome bradi-tachi e con almeno un episodio documentato di tachicardia atriale, entro i tre mesi precedenti l'arruolamento, non associato a cause transitorie e/o reversibili.

I follow-up dei pazienti sono stati effettuati dopo il primo mese, e successivamente ogni 3 mesi. Il periodo di osservazione dei pazienti è stato di 10 mesi (1 mese + 3 mesi + 3 mesi + 3 mesi). Durante il follow-up il dispositivo impiantato viene interfacciato ad un apposito programmatore, mediante il quale è possibile estrarre informazioni cliniche utili a valutare il paziente e lo stato del dispositivo. Tra queste, è stata estratta e analizzata la lista degli ultimi 64 eventi di fibrillazione atriale. La lista riporta data e ora di insorgenza e di terminazione, durata di ogni evento di fibrillazione atriale automaticamente diagnosticato dal dispositivo.

119 pazienti dei 250 inizialmente arruolati nello studio hanno presentato almeno un episodio di fibrillazione atriale nel periodo di follow-up e sono stati inclusi nell'analisi.

#### 3.2. Analisi degli episodi

La Tabella 1 mostra i risultati dell'analisi degli episodi. I dati mostrano come 119 pazienti su 250 hanno avuto almeno un evento e sono stati inclusi nell'analisi per valutare le strategie per PiP.

**Tabella 1. Risultati relativi all'analisi degli episodi nella popolazione**

Parametri analizzati	n.
Intera popolazione	250
Pazienti con almeno un evento di fibrillazione atriale	119
Pazienti con episodi > 5 minuti	70
Pazienti con episodi > 1 ora	56
Pazienti con episodi > 24 ore	22
Pazienti con episodi > 48 ore	13
Totale degli eventi nella popolazione	12434
Eventi > 5 minuti	1456
Eventi > 1 ora	749
Eventi > 24 ore	152
Eventi > 48 ore	51

Gran parte degli eventi è di durata inferiore a 5 minuti e rappresenta eventi non significativi per il nostro scopo; in 70 pazienti si verifica almeno un evento maggiore di 5 minuti, per un totale di 1456 eventi su 12434. Gli episodi di almeno un'ora si hanno in 56 pazienti, sono in tutto 749 e nella maggior parte dei casi si protraggono per diverse ore. In 22 soggetti vi è almeno un episodio che ha superato le 24 ore, per un totale di 152 eventi. 51 eventi, verificatesi in 13 pazienti, invece si protraggono addirittura oltre 48 ore. Le distribuzioni in Figure 10 e 11 mostrano rispettivamente come varia il numero degli eventi (ordinate) in relazione alle ore di durata (ascisse) e il numero di pazienti (ordinate) all'aumentare delle durate dei loro eventi (ascisse). Per la costruzione dei grafici tutti gli eventi con durata inferiore a 5 minuti sono stati eliminati.

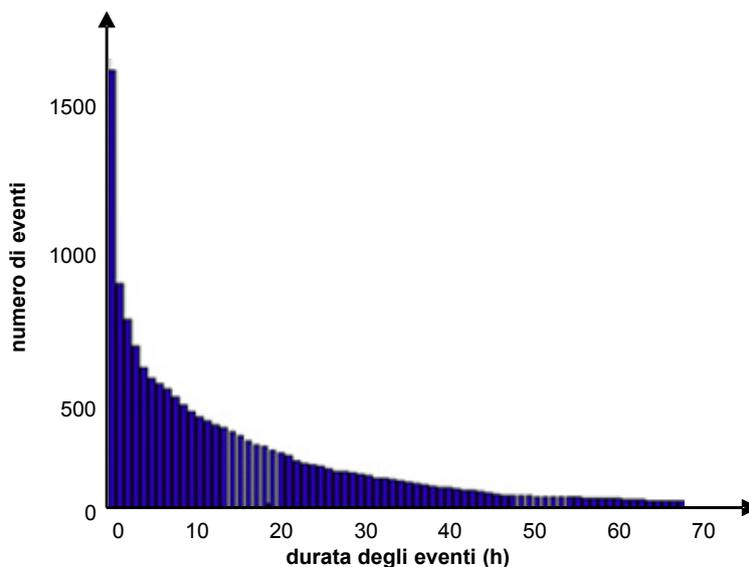


Figura 10. Distribuzione del numero di eventi rispetto alla loro durata

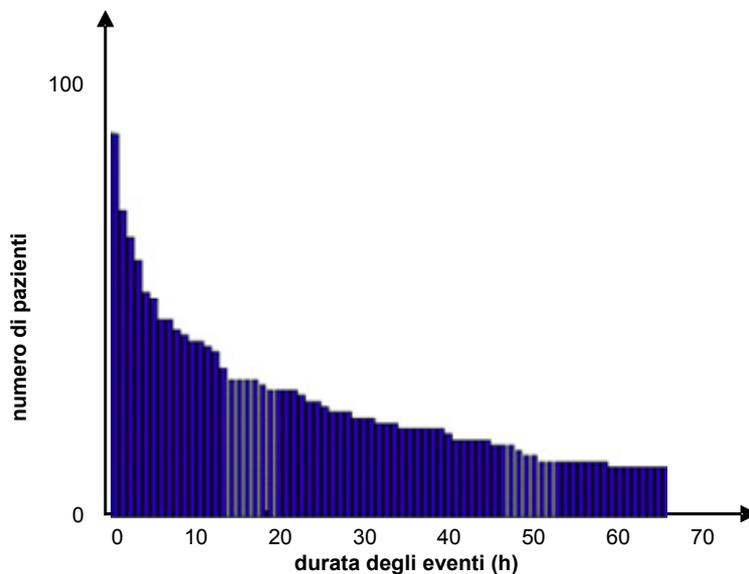
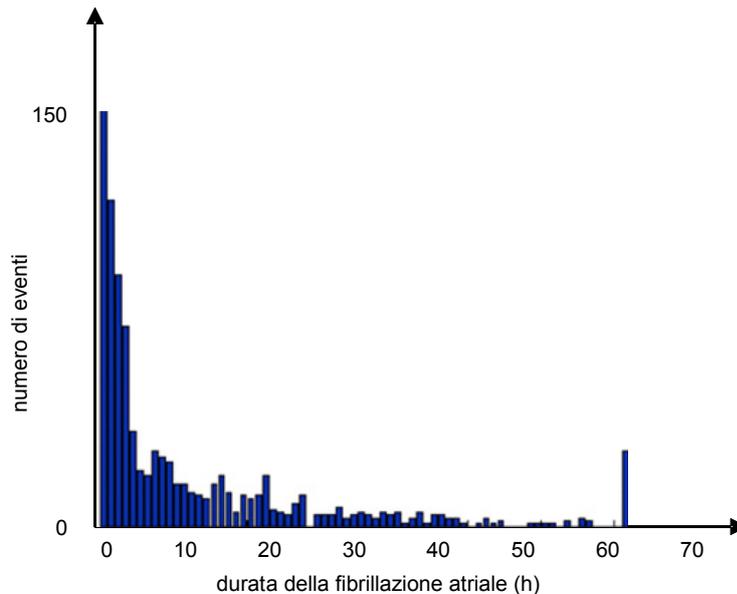


Figura 11. Distribuzione del numero di pazienti in relazione alle durate degli eventi.

L'istogramma in Figura 12 raggruppa tutti gli eventi (ordinate) in relazione alla loro durata in ore (ascisse); sono stati considerati tutti gli eventi di durata compresa tra 5 minuti e tre giorni (72 ore). Ogni colonna sulle ascisse rappresenta un'ora, ad eccezione della prima alla quale sono stati sottratti i 5 minuti iniziali. Un numero elevato di eventi (707) si risolve spontaneamente entro la prima ora, mentre 118 eventi hanno durata compresa tra una e due ore; 91 eventi hanno durata compresa tra due e tre ore, 72 tra tre e quattro e così via. Tutti gli eventi con durata superiore a tre giorni sono rappresentati nell'ultima colonna e sono in tutto 27. Questi risultati suggeriscono una prima considerazione per la somministrazione del PiP, cioè di non somministrare il farmaco per gli eventi con una durata inferiore ad un'ora.



**Figura 12. Distribuzione degli eventi raggruppati in funzione della loro durata in ore**

In Figura 13 è rappresentato l'istogramma del numero di pazienti in funzione dell'evento più lungo, in cui i pazienti sono raggruppati in base al loro evento più lungo: sull'asse delle ordinate si trova quindi il numero di pazienti i cui eventi più lunghi hanno durate comprese tra 5 minuti e tre giorni (72 ore). Anche qui ogni colonna sulle ascisse, eccetto la prima, rappresenta un'ora. È subito visibile che 14 pazienti hanno avuto l'evento più lungo di durata inferiore ad un'ora; vi sono invece 5 pazienti con eventi di durata compresa tra una e due ore, 4 pazienti tra due e tre, 6 tra tre e quattro ore. Dalle 8 ore in poi le colonne non nulle indicano tutte un solo paziente, fatta eccezione per tre pazienti in cui vi sono episodi da 14 ore e due pazienti affetti da episodi da 15 ore. In 9 pazienti si è verificato almeno un evento con durata superiore alle 72 ore, questi casi sono rappresentati nell'ultima colonna.

Sui 119 pazienti analizzati, 49 (41% su 119) hanno avuto solo eventi con durate minori di 5 minuti (10978 eventi). Questi eventi sono troppo brevi per essere considerati nella valutazione della fattibilità della strategia PiP, e quindi sono stati esclusi dall'analisi. Il numero di pazienti per i quali ha senso studiare la fattibilità delle strategie per PiP è così 70, mentre il totale degli eventi 1456.

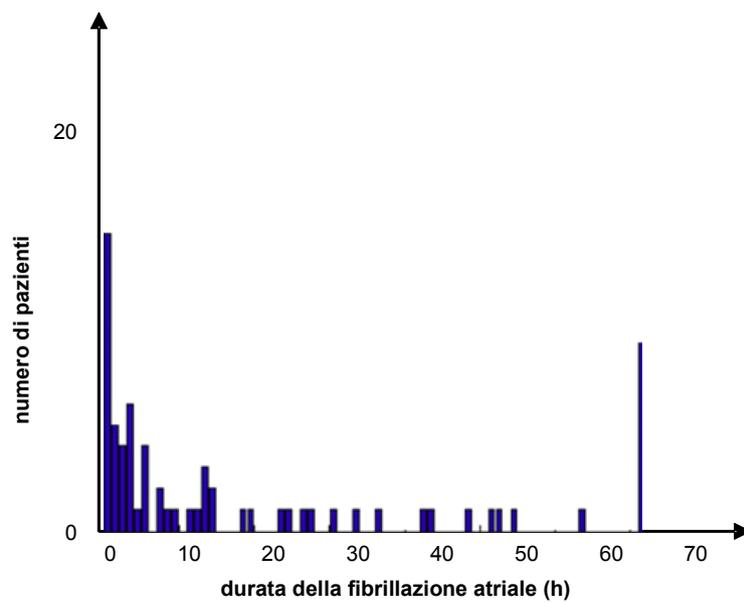


Figura 13. Distribuzione dei pazienti in base alla durata del loro evento più lungo

## **4. STRATEGIE DI MONITORAGGIO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NELL'APPROCCIO PiP**

A partire dalle esistenti tecnologie di monitoraggio della fibrillazione atriale descritte nel Capitolo 2, sono state ipotizzate due diverse strategie:

- *PiP basata sul controllo remoto* (PiP-delayed) consiste nella strategia PiP associata al monitoraggio di episodi di fibrillazione atriale con dispositivi impiantabili e dotati di controllo remoto giornaliero programmabile (tecnologia già esistente); la seconda strategia,
- *PiP in tempo reale* (PiP-real-time) prevede un nuovo sistema di monitoraggio impiantabile o indossabile dotato di un sistema di allarme istantaneo per eventi rilevanti.

### **4.1. Strategia basata sul controllo remoto dei dispositivi impiantabili**

Per la *PiP-delayed* intervengono i limiti insiti nel metodo di trasmissione dei dati: gli eventi rilevati dal dispositivo durante tutto il giorno possono essere trasmessi, e visualizzati dal paziente, solo a seguito della trasmissione remota che avviene una volta al giorno e quindi inevitabilmente con ritardo. In questo modo accade che molti eventi, trasmessi al momento del controllo, in realtà potranno essersi già arrestati naturalmente.

Per avere un'idea certa di quanti pazienti avrebbero tratto un reale beneficio da tale tecnologia sono stati contati tutti gli eventi con durata maggiore di 24 ore, e che quindi verrebbero giustamente rilevati durante il controllo giornaliero; in più sono stati aggiunti gli eventi (con durata di almeno 2 ore) in corso alla mezzanotte, ora presunta per il controllo. I risultati hanno mostrato come 152 eventi sono superiori alle 24 ore e si sono verificati in 22 pazienti; in un altro paziente è stato riscontrato un evento durante il controllo. Il numero di pazienti che avrebbero tratto vantaggio dal *PiP-delayed* è così di 23 (9.2% sui 250 pazienti iniziali).

Un'ulteriore problematica evidenziata per tale metodo è l'impossibilità pratica di avvisare il paziente durante le ore notturne; a ciò si potrebbe però ovviare configurando il controllo in ore diurne, ad esempio al risveglio.

### **4.2. Strategia basata sul monitoraggio in tempo reale dei dispositivi indossabili**

La *PiP-real-time* dotata di allarme immediato, supera i limiti del sistema *delayed* e permette di trattare un maggior numero di pazienti e in maniera più efficace. L'approccio PiP si applica ad episodi di fibrillazione duraturi (ore), a tale proposito occorre stabilire una soglia di durata per gli eventi, oltre la quale avviene l'attivazione dell'allarme per l'immediata somministrazione del farmaco monodose. Nella gestione del sistema *real-time*, una buona strategia sembra essere

quella per cui il medico imposta tale soglia in base alla storia clinica e alle caratteristiche del paziente in esame; premesso ciò un tempo ragionevole, in previsione di una regola generale, può essere un'ora di fibrillazione continuativa.

All'aumentare della durata (ore) della soglia impostabile per gli eventi il numero di pazienti trattabili con PiP diminuisce, perché sono molti i casi in cui la fibrillazione atriale cessa spontaneamente. Impostando la soglia a 5 minuti, 70 soggetti prenderebbero il farmaco, la soglia ad un'ora ne interesserebbe invece 56, 51 per due ore e così diminuendo.

### 4.3. Impatto delle strategie di monitoraggio

La strategia che prevede l'assunzione del farmaco per eventi oltre un'ora di durata, è sembrata la più opportuna e suggerisce di poter trattare con *PiP-real-time* 56 pazienti (22.4% sui 250 iniziali). In questo modo si esclude una buona fetta dei pazienti con eventi di risoluzione spontanea, garantendo comunque una pronta assistenza a quelli in cui la fibrillazione atriale è destinata a durare ore.

Somministrando il farmaco subito dopo la comparsa dell'aritmia si tratterebbero 1456 episodi, gran parte dei quali però si arresterebbero comunque spontaneamente; con la soglia ad un'ora gli episodi interessati scendono a 749. Una considerazione interessante è come, ad eccezione della prima ora, il numero di pazienti ed eventi per le ore successive scende moderatamente. Ciò mostra come la maggior parte degli episodi (superiori ad un'ora di durata) siano destinati ad essere duraturi e quindi fornisce un'ulteriore conferma dell'attendibilità della soglia scelta.

Infine dall'analisi sopra emerge come il caso di monitoraggio *real-time* con allarme configurato dopo un'ora di fibrillazione atriale continuativa, avrebbe permesso di gestire un numero maggiore di pazienti rispetto alla strategia *delayed* (56 invece di 23).

Per questi 56 pazienti il sistema avrebbe fornito sia l'eventuale indicazione alla somministrazione del farmaco per il PiP che, qualora questo non potesse essere preso (per esempio nel caso in cui si sia già preso il farmaco recentemente), indicazioni terapeutiche precise su frequenza e durata della fibrillazione atriale durante il giorno, da sottoporre all'attenzione del medico.

Per i 23 pazienti trattabili anche con il sistema *delayed*, questo avrebbe permesso di trattare 152 eventi lunghi oltre 24 ore, riducendo così la probabilità di cronicizzazione dell'aritmia. Infine per i 13 pazienti in cui (in 51 eventi) la fibrillazione atriale si è protratta oltre le 48 ore, l'allarme del sistema sarebbe stato di grandissima utilità; infatti oltre tale termine si rende necessaria obbligatoriamente la terapia anticoagulante. Per scongiurare eventuali tromboembolie, si deve rinviare il ripristino elettrico o farmacologico del ritmo sinusale e spesso si deve ospedalizzare il paziente.

Pur non essendo il miglior sistema ipotizzabile, il monitoraggio basato su controllo remoto giornaliero, garantisce comunque l'individuazione delle fibrillazioni atriali più lunghe e con conseguenze potenzialmente più gravi.

Tenendo conto delle linee guida attuali per la gestione del paziente con fibrillazione atriale, sono stati rappresentati i percorsi terapeutici dei pazienti appartenenti alla popolazione sopra studiata in tre casi distinti. La Figura 14 rappresenta la gestione dei 119 pazienti nel caso attuale, in cui non vi è alcun sistema di monitoraggio degli episodi di fibrillazione atriale. Le Figure 15 e 16 rappresentano invece rispettivamente pazienti monitorati con sistema di controllo remoto (*PiP-delayed*) e con sistema di controllo *PiP-real-time*.

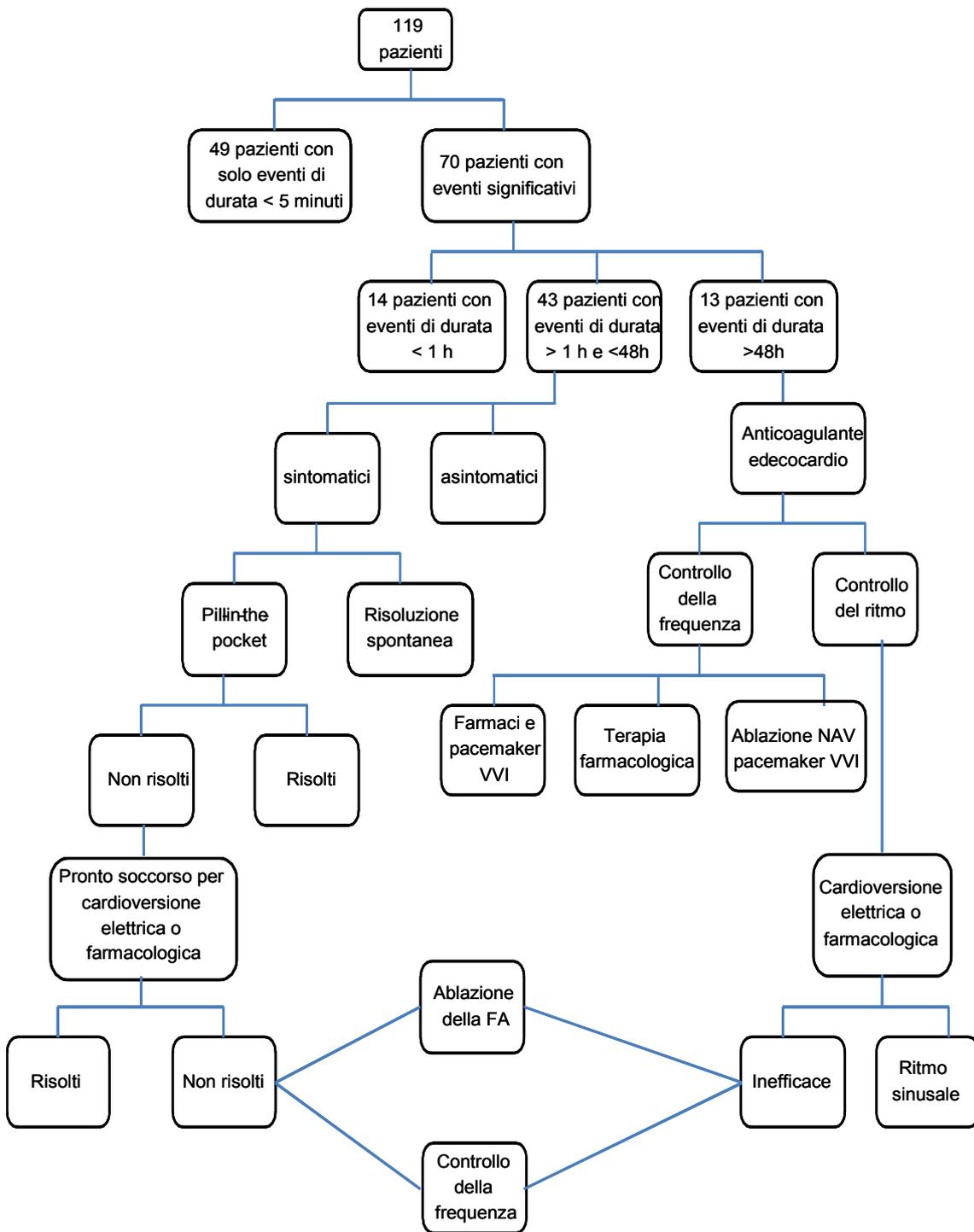
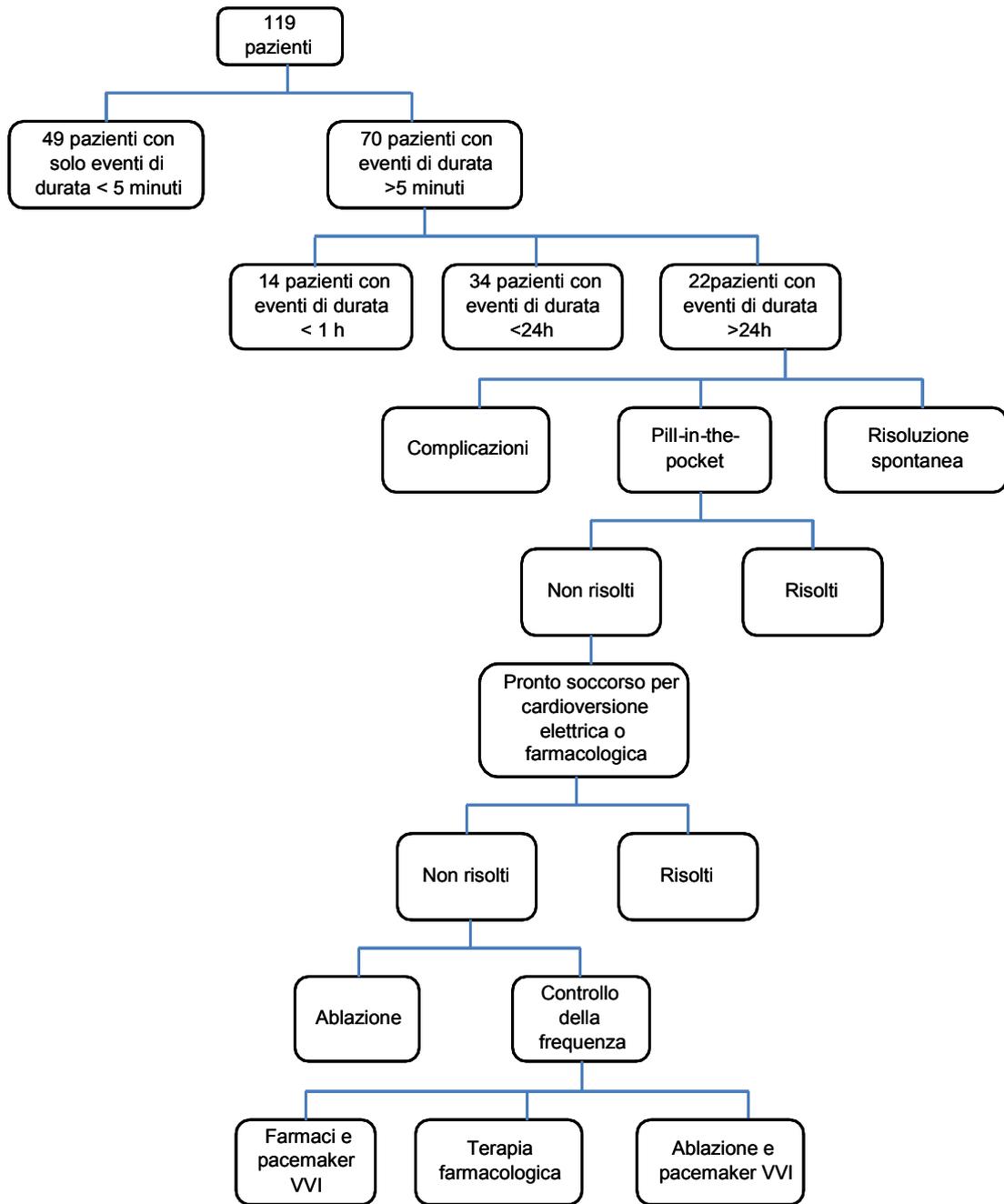
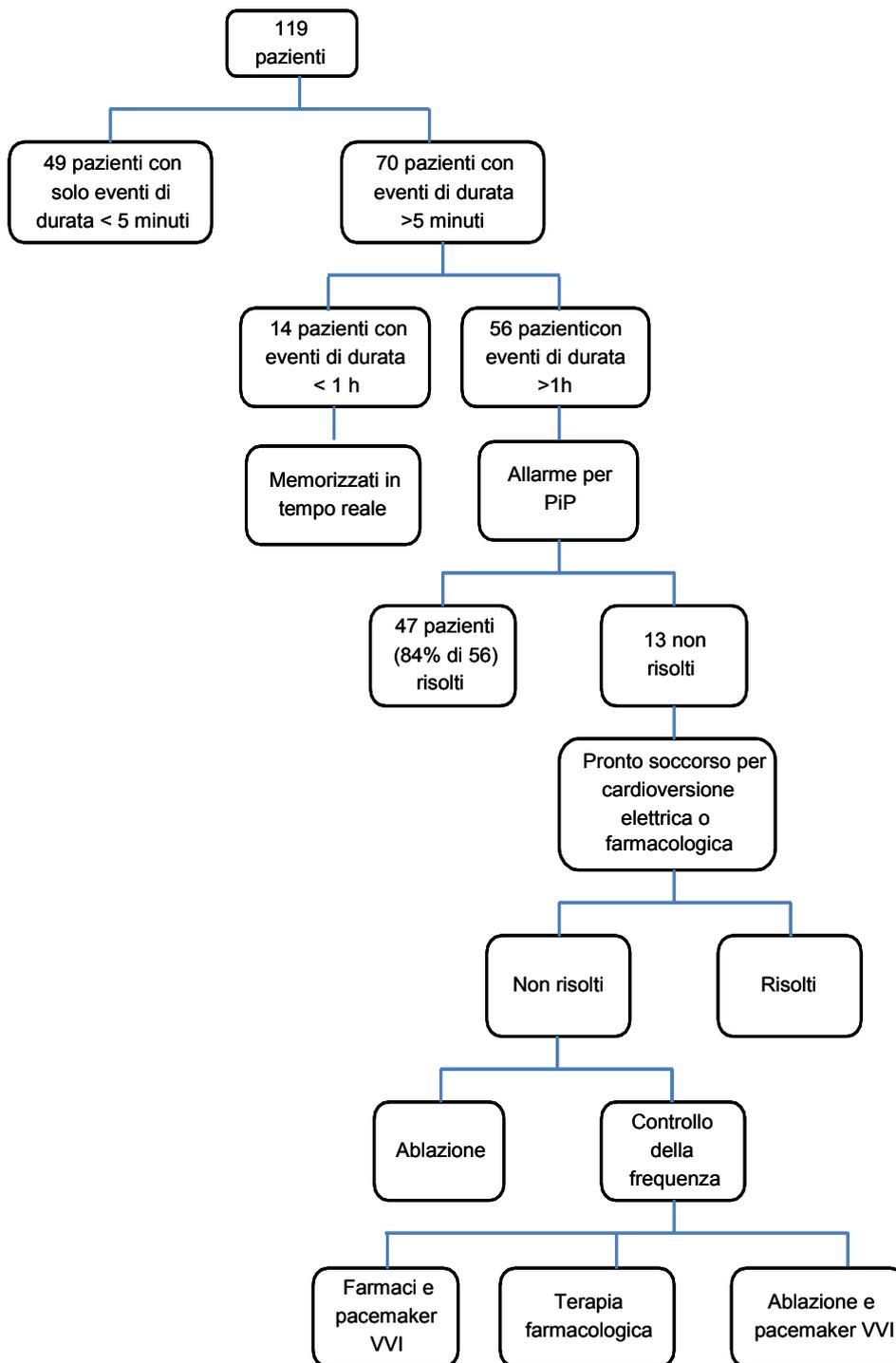


Figura. 14. Percorso terapeutico per il paziente con fibrillazione atriale parossistica senza strategie di monitoraggio



**Figura 15. Percorso terapeutico del paziente con fibrillazione atriale parossistica con monitoraggio mediante controllo remoto dei dispositivi impiantabili cardiaci**



**Figura 16. Percorso terapeutico del paziente con fibrillazione atriale parossistica con monitoraggio ECG *real-time* mediante sistemi indossabili**

Confrontando i tre schemi appare chiaro come il percorso terapeutico dei pazienti diviene più snello ed efficace passando dall'assenza di tecnologia a quella più avanzata, che prevede la possibilità di effettuare il monitoraggio *real-time*.

In particolare nel caso in cui non c'è nessun tipo di monitoraggio del paziente (vedi Figura 14), dei 70 pazienti con episodi di durata maggiore di 5 minuti, solo una parte dei pazienti sintomatici potrebbe essere trattata con PiP. Infatti, solo i pazienti che hanno sintomi entro le 48 ore potrebbero essere candidati alla terapia PiP e solo una parte di questi ne potrebbe beneficiare. In particolare, poiché solo il 30% circa dei pazienti ha sintomi, solo 14 pazienti (30% di 43) potrebbero essere trattati con fibrillazione atriale, mentre almeno 29 (24% del totale dei pazienti con fibrillazione atriale) rimarrebbero non trattati, quindi a rischio di complicanze cerebrovascolari e aritmiche. Per i pazienti che hanno episodi di durata maggiore di 48 ore, che nel nostro database sono circa il 10%, sarebbe invece necessaria una terapia farmacologica con anticoagulante per evitare tromboembolismi e una terapia farmacologica di controllo del ritmo o della frequenza.

Nel caso in cui la gestione del paziente con fibrillazione atriale si basasse su una strategia di monitoraggio come quella del controllo remoto dei dispositivi impiantabili cardiaci, dei 70 pazienti con eventi di durata maggiore di 5 minuti, 22 potrebbero essere candidati alla strategia PiP. Questi sono i pazienti che hanno episodi di fibrillazione atriale durante la trasmissione giornaliera dei dati, che accade per tutti gli episodi con durata maggiore di 24 ore e per quelli che avvengono durante la trasmissione dei dati. Nel nostro database, 22 sono stati i pazienti che hanno avuto episodi di durata superiore a 24 ore; mentre dei pazienti con episodi di durata inferiore a 24 ore (in tutto 34) solo 1 ha avuto un episodio durante la trasmissione dei dati.

Quindi i pazienti candidati alla strategia PiP sono in tutto 23. In questo tipo di strategia di monitoraggio tuttavia, si deve tenere presente che la trasmissione dei dati avviene tipicamente nel periodo notturno, tra le 2 e le 4 del mattino. Quindi si possono prevedere 2 scenari possibili: la segnalazione dell'evento di fibrillazione atriale avviene immediatamente, svegliando il paziente, oppure la mattina seguente. In quest'ultimo caso però l'evento potrebbe essersi risolto spontaneamente, e quindi la terapia non sarebbe più necessaria. Oppure potrebbero essere insorte delle complicanze dovute al perdurare dell'episodio durante la notte. Un possibile miglioramento di questo approccio, potrebbe essere possibile modificando l'orario della trasmissione dei dati alla mattina, in modo da poter segnalare immediatamente al paziente la presenza di un episodio in corso. In ogni caso, questa strategia di monitoraggio basata sul controllo remoto dei dispositivi impiantabili cardiaci, non interverrebbe per i pazienti che hanno episodi di durata maggiore di 1 ora ma minore di 24ore, con conseguenze cliniche associate al burden di fibrillazione atriale.

Nel caso in cui la strategia PiP si basasse su un sistema di monitoraggio indossabile e *real-time*, tutti i 56 pazienti con episodi di durata maggiore di 1 ora (circa il 50% della popolazione con episodi) potrebbero essere candidati alla strategia PiP; di questi, considerando l'unico dato disponibile in letteratura rispetto all'efficacia di questa terapia, ne potrebbero beneficiare l'84%, cioè 47 pazienti (2). In questo caso i pazienti non cardiovertiti con la strategia PiP potrebbero essere trattati per il controllo del ritmo o della frequenza senza la necessità di una terapia anticoagulante.

## 5. TECNOLOGIE INNOVATIVE PER L'IMPLEMENTAZIONE DELLE STRATEGIE DI MONITORAGGIO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Le caratteristiche della fibrillazione atriale, la sua importanza in termini di prevalenza e le criticità riscontrate negli attuali sistemi di diagnosi dimostrano quanto sia importante prevedere strategie di diagnosi che consentano il monitoraggio continuo dell'aritmia.

La strategia PiP potrebbe avere notevoli vantaggi in termini di efficacia se fosse gestita sulla base di tracciati elettrocardiografici e non sui sintomi percepiti dal paziente.

Tali evidenze costituiscono il punto di partenza per il progetto di ausili tecnologici innovativi per la gestione del paziente affetto da fibrillazione atriale con strategia PiP. La tecnologia disponibile permette la gestione personalizzata del paziente con fibrillazione atriale parossistica, rilevando gli episodi di fibrillazione atriale e trasmettendoli per via telemetrica ad un apposito dispositivo che li sottoporrà ad un sistema decisionale, in grado di indicare al paziente la strategia terapeutica da seguire sulla base di criteri pre-impostati.

### 5.1. Requisiti di un sistema innovativo

Il sistema deve contenere innanzitutto un dispositivo che permette il monitoraggio continuo dell'attività elettrica del cuore, con un algoritmo in grado di riconoscere automaticamente e registrare episodi di fibrillazione atriale. Tale sistema deve poter trasmettere i dati per via telemetrica e quindi deve essere dotato di tecnologia a RF per la trasmissione wireless. Infine vi deve essere un dispositivo personalizzabile che riceve i dati degli eventi di fibrillazione atriale trasmessi dal dispositivo, che sia dotato di un sistema intelligente in grado di interpretare ed elaborare l'informazione sul ritmo cardiaco, indicare al paziente la terapia farmacologia (PiP), monitorare l'efficacia della terapia e, in caso di necessità, trasmettere tracciati ad un centro cardiologico. Il dispositivo personalizzabile deve avere a sua volta alcuni requisiti che variano a seconda del tipo di monitoraggio (*delayed* o *real-time*). Focalizzando l'attenzione sul sistema *real-time*, dai risultati ottenuti, una soluzione conveniente è di programmare il dispositivo per memorizzare tutti gli episodi con durata superiore ad un ora o poco meno (ad esempio 45 minuti), in modo da escludere la gran parte di registrazioni dovute ad errori o eventi più corti. Infatti, come visto nello studio di Alboni *et al.* (22), l'approccio PiP si applica ad episodi di fibrillazione duraturi (ore). A tale proposito occorre stabilire una soglia di durata per gli eventi, oltre la quale avviene l'attivazione dell'allarme per l'assunzione del farmaco monodose. Trattandosi di un sistema programmabile, una buona strategia sarebbe quella per cui il medico imposta tale soglia in base alla storia clinica e alle caratteristiche del paziente in esame. In alternativa, un tempo ragionevole può essere un'ora di fibrillazione continuativa. Anche se i pazienti candidati al PiP sono di solito soggetti a fibrillazioni occasionali, per motivi di sicurezza il sistema deve poter controllare la frequenza con cui il paziente assume il farmaco (per non causare un sovradosaggio), che non può essere somministrato più di una volta al giorno. Per ogni evento riscontrato il sistema deve così controllare l'ultima data in cui ha prescritto il farmaco al paziente e, se coincide con quella dell'evento rilevato, mandare un messaggio di avviso che prevede la sola trasmissione del tracciato senza l'assunzione del farmaco. Un'altra considerazione utile per la programmazione del dispositivo emerge dallo studio di Alboni *et al.* (22) nel quale, una volta somministrato il PiP, il trattamento

farmacologico è considerato “di successo” se il tempo di conversione a ritmo sinusale avviene entro 6 ore dalla somministrazione del farmaco. Ciò suggerisce di programmare il dispositivo per monitorizzare l’evento rilevato per le 6 ore successive all’assunzione del farmaco da parte del paziente, per poi potergli comunicare lo stato dell’aritmia a seguito del trattamento.

In caso di risoluzione dell’evento il dispositivo avvisa l’utente e continua il suo monitoraggio, altrimenti trasmette l’evento e avvisa l’utente di dover contattare lo specialista.

La Figura 17 illustra schematicamente il criterio per la programmazione del dispositivo che gestisce gli eventi e in base ad essi si relaziona con il paziente.

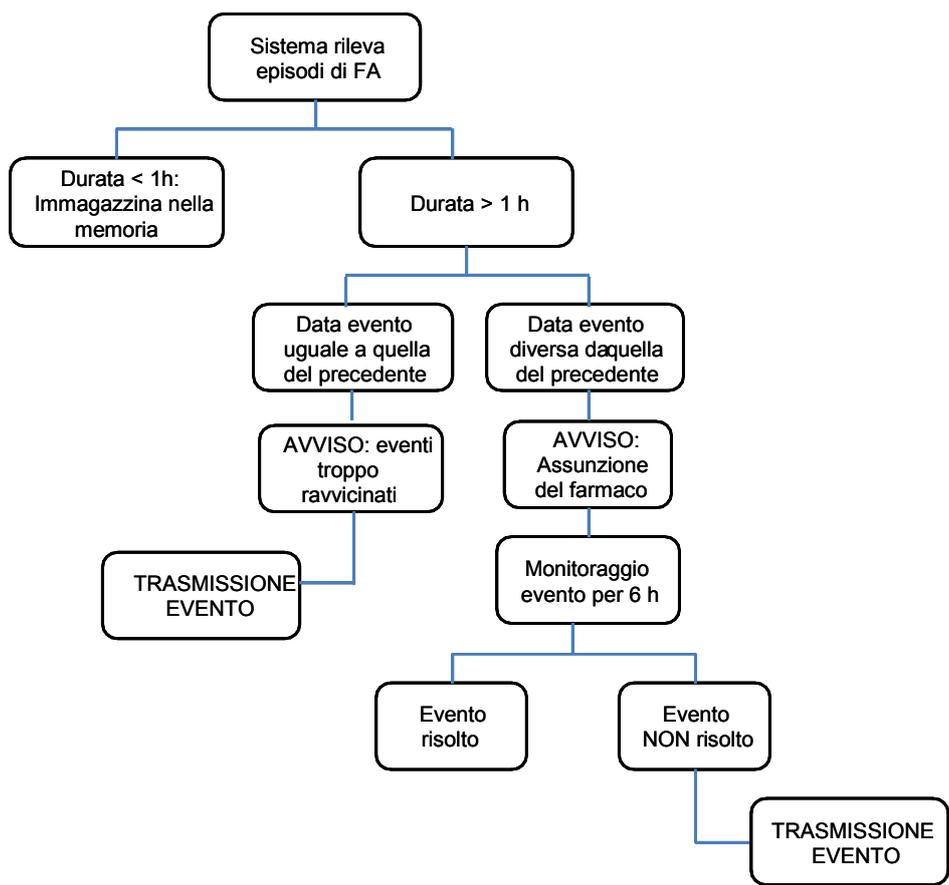


Figura 17. Algoritmo decisionale di un dispositivo per monitoraggio *real-time* della fibrillazione atriale con funzione PiP

## 5.2. Tecnologia dei sistemi impiantabili

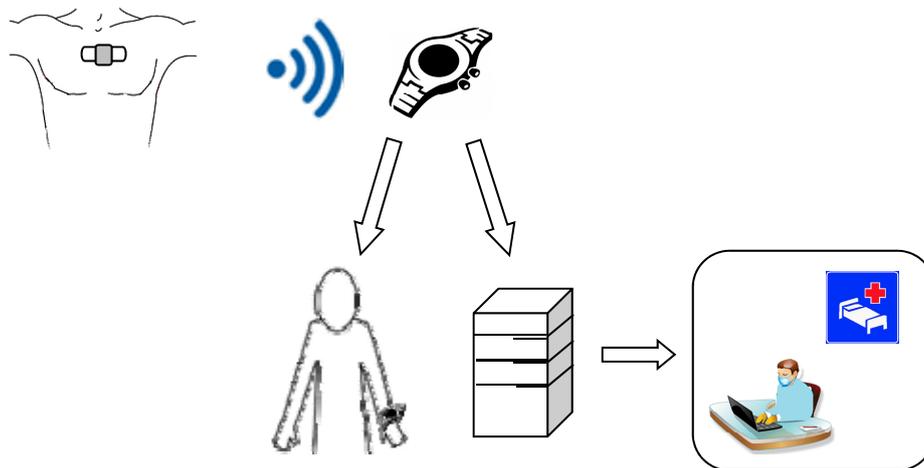
Per tutti i pazienti che, indipendentemente dalla situazione della fibrillazione atriale, necessitano di impiantare un pacemaker o un defibrillatore la strada più facile ed efficace per il monitoraggio della fibrillazione è proprio attraverso dispositivi impiantati. La tecnologia attuale

consentirebbe già di effettuare questo monitoraggio controllando gli eventi una volta al giorno tramite il controllo remoto ordinario, realizzando così un sistema *delayed*. In questi casi anche un sistema *real-time* sarebbe realizzabile, rendendo automatiche le trasmissioni legate solo agli eventi di fibrillazione atriale e realizzando un software, situato nel server dell'azienda, interamente dedicato alla gestione di tali eventi. Demandando al server aziendale la gestione degli eventi trasmessi dal dispositivo, il sistema che permette di comunicare al paziente le informazioni necessarie per la gestione della terapia potrebbe essere un sistema semplice come ad esempio un'App per smartphone. Infatti, in questo caso non è necessario un apparecchio programmabile e specializzato, in quanto serve unicamente per la trasmissione al paziente di informazioni già pronte ed elaborate.

### 5.3. Tecnologia dei sistemi indossabili

Per i pazienti che non necessitano un dispositivo impiantato, ma per i quali la strategia di monitoraggio della fibrillazione atriale con PiP porterebbe ad un sicuro beneficio in termini di qualità di vita ed efficacia della cura, è stato pensato un sistema indossabile.

Al momento la soluzione più praticabile sembra essere quella di un sistema di monitoraggio ECG indossabile da applicare sul torace del paziente, dotato di algoritmo di riconoscimento per eventi di fibrillazione atriale e tecnologia wireless per effettuare trasmissioni in tempo reale. Il sistema risulterebbe specifico per eventi di fibrillazione atriale, e consentirebbe di limitare le trasmissioni e di utilizzare circuiti low-power. Al cerotto deve essere accoppiato un dispositivo programmabile e anch'esso indossabile dal paziente, in grado di ricevere e analizzare gli eventi di fibrillazione atriale. Per tale dispositivo si può pensare ad uno smartwatch, oggetto pratico da indossare ma allo stesso tempo robusto dal punto di vista del software. In questo caso deve essere prevista anche la possibilità di trasferire dati dall'orologio ad un server in caso vi siano informazioni importanti o tracciati ECG da comunicare al medico, funzione realizzabile dotando l'orologio di una SIM. In Figura 18 è rappresentato questo schema di monitoraggio.



**Figura 18. Schema di funzionamento di un sistema di monitoraggio della fibrillazione atriale indossabile: gli eventi registrati e trasmessi dal cerotto vengono elaborati dallo smartwatch, che fornisce indicazioni al paziente e trasmette informazioni diagnostiche al medico**

## 6. SIMULAZIONE DELLE STRATEGIE DI MONITORAGGIO SU UNA POPOLAZIONE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE PAROSSISTICA

### 6.1. Descrizione della popolazione

La popolazione per la simulazione è stata ottenuta dall'interpretazione di report ricavati dalla lettura remota di dispositivi di elettrostimolazione cardiaca 'Biotronik'. Non si tratta di una popolazione selezionata in base a criteri predefiniti (patologia, eventi riscontrati in precedenza ecc) come quella raccomandata per la terapia con PiP, ma rappresenta un campione di pazienti impiantati, tra cui sono stati selezionati tutti quelli con episodi di fibrillazione atriale parossistica.

In tutto sono stati analizzati i report di 47 portatori di pacemaker tutti registrati tra il 2010 e il 2013. Solo i report di 24 pazienti contenevano tutte le informazioni necessarie per costruire il data base da analizzare quali:

- dati anagrafici del paziente;
- inizio e fine follow-up;
- tipo di evento riscontrato (fibrillazione atriale);
- data e ora di inizio eventi;
- data e ora di fine eventi;
- durata eventi.

La durata media dei follow-up dei pazienti analizzati è di circa 6 mesi, la maggior parte dei quali tra il 2012 e il 2013, nessuna registrazione è precedente al 2010. Il database ottenuto contiene informazioni relative a 497 eventi di fibrillazione atriale, ottenute analizzando le informazioni di 24 pazienti.

La Tabella 2 mostra i risultati relativi agli episodi di fibrillazione atriale nella popolazione analizzata.

**Tabella 2. Risultati dell'analisi degli episodi di fibrillazione atriale nella popolazione.**

Parametri analizzati	n.
Intera popolazione	47
Pazienti per i quali è disponibile la descrizione degli eventi	24
Pazienti con episodi > 5 minuti	20
Pazienti con episodi > 1 ora	18
Pazienti con episodi > 24 ore	9
Pazienti con episodi > 48 ore	4
Eventi dell'intera popolazione	ND
Eventi della popolazione studiata	497
Eventi > 5 minuti	206
Eventi > 1 ora	87
Eventi > 24 ore	12
Eventi > 48 ore	8

I dati mostrano come su 47 pazienti disponibili, 24 sono stati inclusi nell'analisi, in quanto per la restante metà le informazioni contenute nei report non sono state sufficienti o esaustive

per valutare l'andamento degli episodi di fibrillazione atriale, quando presenti. Per quanto riguarda i 24 pazienti studiati, su un totale di 497 eventi, più della metà risultano inferiori ai 5 minuti e, rappresentano con alte probabilità errori di registrazione o eventi non significativi; in gran parte dei pazienti però (20 su 24) si verifica almeno un evento maggiore di 5 minuti, per un totale di 206 eventi su 497. Gli episodi di almeno un'ora si hanno in 18 pazienti, sono in tutto 87 e nella maggior parte dei casi si protraggono per diverse ore. In 9 soggetti vi è almeno un episodio che ha superato le 24 ore, per un totale di 12 eventi. Infine 8 eventi, verificatisi in 4 pazienti, si protraggono oltre 48 ore. Le distribuzioni nelle Figure 19 e 20 mostrano rispettivamente come varia il numero degli eventi (ordinate) in relazione alle ore di durata (ascisse) e il numero di pazienti (ordinate) all'aumentare delle durate dei loro eventi (ascisse). Per la costruzione dei grafici tutti gli eventi con durata inferiore a 5 minuti sono stati eliminati.

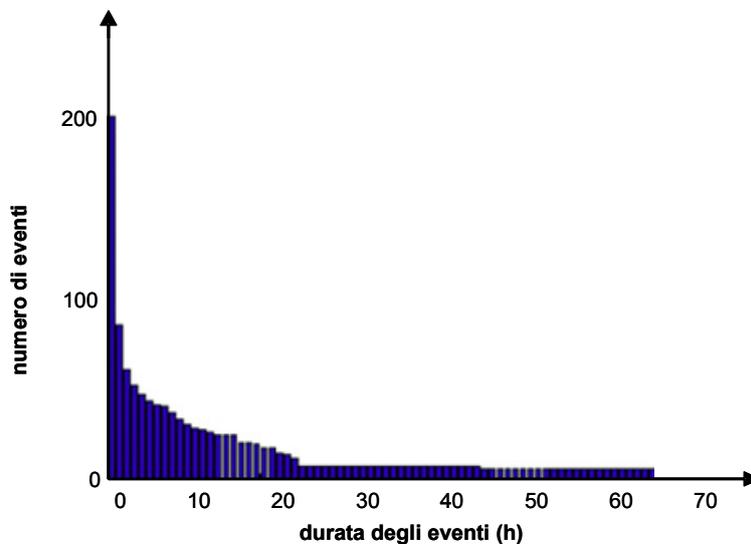


Figura 19. Distribuzione del numero di eventi rispetto alla loro durata

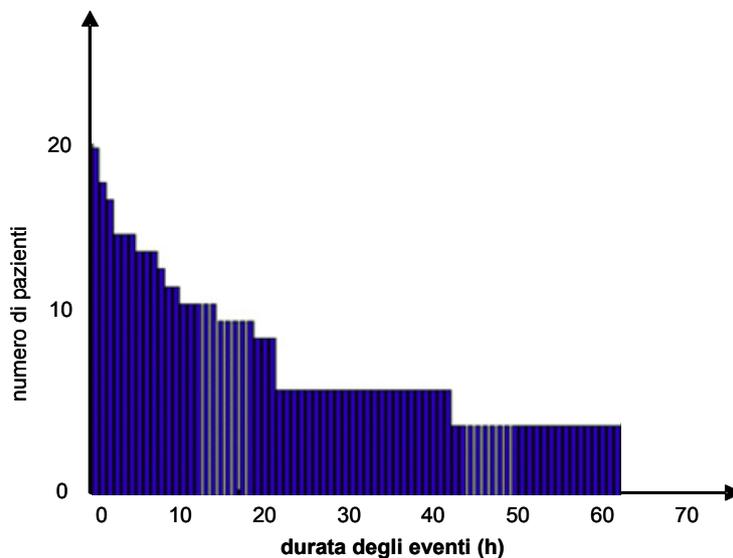


Figura 20. Distribuzione del numero dei pazienti in relazione alla durata degli eventi

La Figura 21 raggruppa tutti gli eventi (ordinate) in relazione alla loro durata in ore (ascisse); sono stati considerati tutti gli eventi di durata compresa tra 5 minuti e tre giorni (72 ore). Ogni colonna sulle ascisse rappresenta un'ora, ad eccezione della prima alla quale sono stati sottratti i 5 minuti iniziali. Dall'istogramma si vede come gran parte degli eventi (119 su 497 presi in esame) hanno durata inferiore ad un'ora, mentre 25 hanno durata compresa tra una e due ore; 9 eventi hanno durata compresa tra due e tre ore, 5 tra tre e quattro e così via. Tutti gli eventi con durata superiore a tre giorni sono rappresentati nell'ultima colonna e sono in tutto 6.

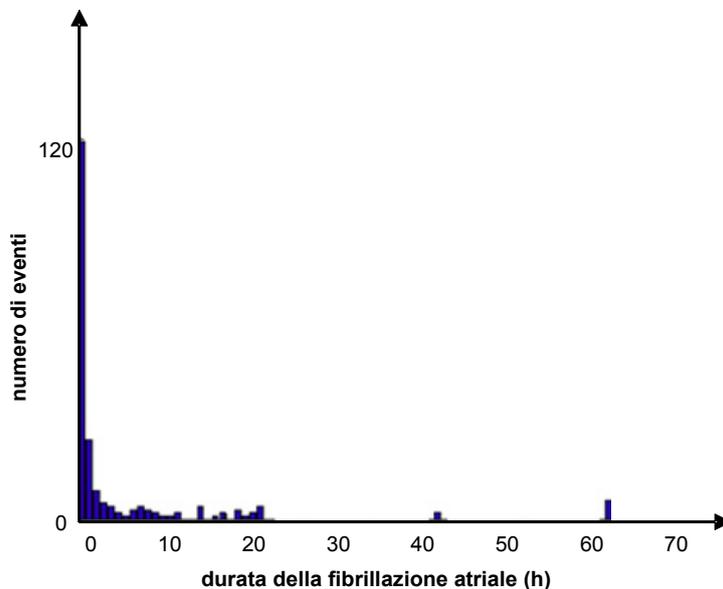


Figura 21. Distribuzione degli eventi in funzione della loro durata in ore

In Figura 22 sono raggruppati i pazienti in base al loro evento più lungo, sull'asse delle ordinate si trova quindi il numero di pazienti i cui eventi più lunghi hanno durate comprese tra 5 minuti e tre giorni (72 ore).

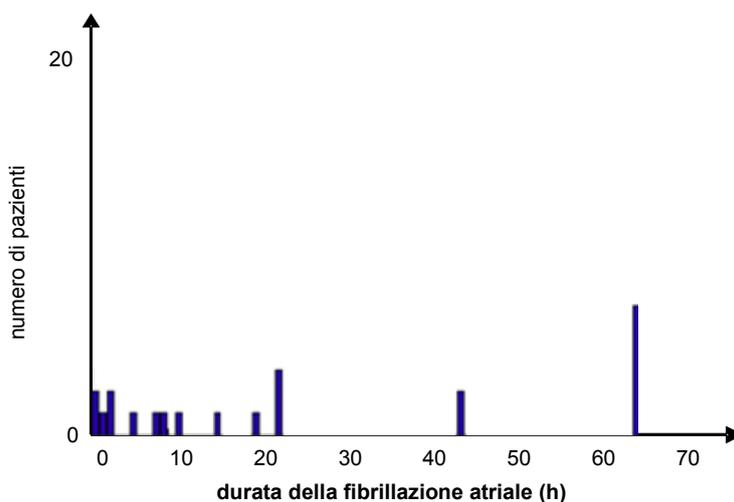


Figura 22. Distribuzione dei pazienti in base alla durata del loro evento più lungo

Anche qui ogni colonna sulle ascisse, eccetto la prima, rappresenta un'ora. È subito visibile che 2 pazienti hanno avuto l'evento più lungo di durata inferiore ad un'ora; un paziente con evento di durata compresa tra una e due ore, 2 pazienti tra due e tre. In 3 pazienti si sono verificati eventi compresi tra 25 e 26 ore. Infine in 6 pazienti si è verificato almeno un evento con durata superiore alle 72 ore, questi casi sono rappresentati nell'ultima colonna.

## 6.2. Risultati delle simulazioni

I risultati hanno mostrato come 12 eventi, verificatisi in 9 pazienti, sono superiori alle 24 ore; il numero di pazienti che avrebbero tratto vantaggio dal *PiP-delayed* è così di 9. Con *PiP-real-time*, secondo la strategia che prevede l'assunzione del farmaco per eventi protratti oltre un'ora di durata, sarebbero stati trattati invece 18 pazienti.

Somministrando il farmaco subito dopo la comparsa dell'aritmia, il sistema rileverebbe 497 episodi (gran parte dei quali però si arresteranno spontaneamente); con la soglia ad un'ora gli episodi interessati scendono a 206 (soglia paragonabile in proporzione a quella della popolazione del Burden II). Anche in questo caso il numero di eventi per le ore successive alla prima scende moderatamente, poiché la maggior parte degli episodi (superiori ad un'ora di durata) sono destinati a protrarsi a lungo.

Anche qui emerge come il caso del monitoraggio *real-time* con allarme configurato dopo un'ora di fibrillazione atriale continuativa, avrebbe permesso di gestire un numero maggiore di pazienti rispetto alla strategia *delayed* (25% in più: 18 invece di 12). Il *PiP-real-time* si conferma un buon metodo per un potenziale intervento su episodi di fibrillazione atriale destinati a protrarsi nel tempo, ma anche per il monitoraggio della situazione clinica del paziente (Tabella 3).

**Tabella 3. Risultati delle simulazioni**

Parametri analizzati	n. (%)
Totale pazienti	47
Pazienti con episodi > 5 minuti	20 (42%)
Pazienti con episodi > 1 ora	18 (38.3%)
Pazienti con episodi > 24 ore	9 (19%)
Pazienti con episodi > 48 ore	4 (8.5%)
Candidati al <i>PiP-delayed</i>	9 (19%)
Candidati al <i>PiP-real-time</i>	18 (38.3%)

## CONCLUSIONI

La tecnologia può fornire un supporto importante per il trattamento dei pazienti con fibrillazione atriale parossistica mediante l'approccio PiP. È, infatti, possibile utilizzare e combinare insieme quanto disponibile al momento in termini di tecnologie impiantabili e indossabili per il monitoraggio elettrocardiografico continuo e delle tecnologie di networking (smartphone e reti wireless).

Dall'analisi statistica dei dati di occorrenza e durata di episodi di fibrillazione atriale parossistica prelevati dal database ISS è emerso come, associando un sistema di monitoraggio continuo del ritmo cardiaco alla strategia PiP, si può ottenere un sistema più efficace per la gestione dei pazienti con fibrillazione atriale, superando i limiti attuali dell'approccio PiP basato sui sintomi del paziente. I risultati dell'analisi mostrano come una percentuale significativa della popolazione studiata avrebbe tratto beneficio da tale sistema, in termini di qualità e tempestività delle cure. L'analisi di questi dati ha inoltre consentito la definizione delle specifiche tecniche e prestazionali per due ipotesi di PiP prese in considerazione (*real-time* e *delayed*), nonché la messa a punto dell'algoritmo decisionale.

Per quanto riguarda i due sistemi valutati, quello in tempo reale, dotato di allarme immediato, permetterebbe di trattare un maggior numero di pazienti e in maniera più efficace. Il sistema basato sul controllo remoto giornaliero, pur non essendo il migliore, garantirebbe comunque l'individuazione degli episodi di fibrillazione atriale più lunghi e con conseguenze potenzialmente più gravi. Quest'ultimo avrebbe inoltre il vantaggio, nei pazienti impiantati con pacemaker o defibrillatori, di poter essere implementato senza richiedere nuovi dispositivi o tecnologie.

Per il sistema *real-time*, esistono le basi tecnologiche per realizzare sistemi indossabili o impiantabili di monitoraggio continuo del segnale ECG, in grado di comunicare dati in modalità wireless a dispositivi quali smartphone o smartwatch sia per informare il paziente sulla presenza dell'aritmia e della opportunità di assumere il farmaco, sia per trasmettere il dato ad una centrale remota accessibile al medico specialista.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kannell WB, Abbott RD, Savage DD, *et al.* Epidemiological features of atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-22.
2. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Longterm progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30 year follow up study. *Circulation* 2007;115(24):3050-6.
3. Le Heuzey JY1, Paziand O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. COCAF Study – Cost of Care Distribution Atrial Fibrillation Patients. *Am Heart J* 147(1):121126, 2004.
4. Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Dima F, Vannucchi S, Vanuzzo D, Ferrario MM, Cesana G, Panico S, Iacoviello L, De Sanctis Caiola P, Meduri FR e Giampaoli S. Il Progetto CUORE: 15 anni di attività per la prevenzione e la riduzione del rischio cardiovascolare. *Not Ist Super Sanità* 2013;26(2):3-8
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, *et al.* Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart study. *Circulation* 1998;98:946-52
6. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, *et al.* Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:1973-80.
7. Censi F, Calcagnini G, Mattei E, Gargaro A, Biancalana G, Capucci A. Simulation of monitoring strategies for atrial arrhythmia detection. *Ann Ist Super Sanita* 2013;49(2):176-82.
8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14(10):1385-413.
9. Villani GQ, 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;20:564-8. (In Italian.)
10. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, Sanguinetti M, Magnani B. Propafenone for conversion of recent onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995;108:355-8.
11. 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? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1939-43.
12. Azpitarte 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;18:1649-54.
13. Boriani G, Biffi M, Capucci A, *et al.* Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:621-5.
14. Botto GL, Capucci A, Bonini W, *et al.* Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single loading oral dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997;58:55-61.
15. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, *et al.* Randomized, crossover, controlled comparison of oral loading versus intravenous infusion of propafenone in recent-onset atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2480-4.

16. Blanc JJ, Voinov C, Maarek M. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for converting recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:1029-32.
17. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1345-7.
18. 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.
19. 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;17:2114-7.
20. 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;74:503-5.
21. Capucci A, Boriani G, Rubino I, Della Casa S, Sanguinetti M, Magnani B. A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994;43:305-13.
22. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med* 2004;351(23):2384-91.
23. Martin Saborido C, Hockenull J, Bagust A, Boland A, Dickson R, Todd D. Systematic review and cost-effectiveness evaluation of ‘pill-in-the-pocket’ strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy. *Health Technology Assessment* 2010;14(31).
24. Ricci RP, Calcagnini G, Castro A, Giada F, Igidbashan D, Landolina M, Melissano D, Perego GB, Toselli T. Documento di consenso sul monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili: tecnologie disponibili, indicazioni, modelli organizzativi, accettabilità, responsabilità ed aspetti economici. *G Ital Cardiol* 2011;12:450-67.
25. Puglisi A, Favale S, Scipione P, Melissano D, Pavia L, Ascani F, Elia M, Scaccia A, Sagone A, Castaldi B, Musacchio E, Botto GL; Burden II Study Group. Overdrive versus conventional or closed-loop rate modulation pacing in the prevention of atrial tachyarrhythmias in Brady-Tachy syndrome: on behalf of the Burden II Study Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31:1443-55.

*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di ottobre 2014, 1° Suppl.*

*Stampato in proprio  
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità  
Roma, dicembre 2014*