

PROCESSO AI GRANDI TRIAL

# Lo studio Flec-SL

Massimo Zoni Berisso<sup>1</sup>, Paolo Alboni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Padre A. Micone, ASL 3 Genovese, Genova

<sup>2</sup>Sezione di Cardiologia, Ospedale Privato Accreditato Quisisana, Ferrara

**Background.** I farmaci antiaritmici determinano un prolungamento della durata del potenziale d'azione e della refrattarietà atriale e, di conseguenza, prevengono l'insorgenza di recidive di fibrillazione atriale dopo cardioversione. Tenuto conto che il potenziale d'azione atriale tende a normalizzarsi entro 2-4 settimane dal ripristino del ritmo sinusale, questo lascerebbe supporre che la terapia antiaritmica non sia necessaria oltre tale arco temporale. Scopo di questo studio è stato quindi valutare la non inferiorità del trattamento con farmaci antiaritmici a breve termine post-cardioversione rispetto a quello a lungo termine.

**Metodi.** Dal 4 maggio 2007 al 12 marzo 2010, i pazienti sono stati arruolati in uno studio randomizzato, prospettico, in aperto, con valutazione in cieco dell'endpoint presso 44 centri in Germania. I pazienti eleggibili erano soggetti adulti affetti da fibrillazione atriale persistente con indicazione a cardioversione. Dopo cardioversione efficace, i pazienti sono stati randomizzati in blocchi di sei per centro a: nessun trattamento con farmaci antiaritmici (gruppo controllo); somministrazione di flecainide per 4 settimane (gruppo in trattamento a breve termine), o somministrazione di flecainide per 6 mesi (gruppo in trattamento a lungo termine). L'endpoint primario era rappresentato dal tempo alla prima recidiva di fibrillazione atriale persistente o morte. Tanto i pazienti quanto i medici erano a conoscenza del gruppo di randomizzazione e del trattamento. L'outcome primario è stato valutato da un laboratorio centrale, i cui membri non erano a conoscenza del gruppo di trattamento. I pazienti sono stati seguiti per 6 mesi mediante ECG telemetrico quotidiano e mediante ECG Holter, prescritto dal laboratorio centrale in caso di riscontro di fibrillazione atriale in due tracciati ECG consecutivi. Tutte le analisi sono state condotte per protocollo.

**Risultati.** Dopo aver documentato la sensibilità del trial con i dati di follow-up a 4 settimane relativi a 242 pazienti che hanno dimostrato la superiorità della flecainide rispetto all'assenza di trattamento (sopravvivenza di Kaplan-Meier 70.2 vs 52.5%;  $p=0.0160$ ), lo studio è proseguito allo scopo di confrontare il trattamento a lungo termine vs quello a breve termine. L'outcome primario si è verificato in 120/261 pazienti (46%) del gruppo in trattamento a breve termine e in 103/263 pazienti (39%) del gruppo in trattamento a lungo termine (sopravvivenza libera da eventi 48.4% [IC 95% 41.9-55.0] vs 56.4% [49.1-63.6]; stima di Kaplan-Meier della differenza 7.9% [-1.9-17.7];  $p=0.2081$  per la non inferiorità; margine prespecificato al 12%). Ad una analisi *post-hoc* dei pazienti che non avevano raggiunto l'endpoint primario nei primi 30 giorni, il trattamento a lungo termine è risultato superiore a quello a breve termine (stima di Kaplan-Meier della differenza 14.3% [5.1-23.6]; hazard ratio 0.31 [0.18-0.56];  $p=0.0001$ ).

**Conclusioni.** Il trattamento a breve termine con farmaci antiaritmici dopo cardioversione risulta meno efficace del trattamento a lungo termine, ma consente di prevenire la maggior parte delle recidive di fibrillazione atriale. [Lancet 2012;380:238-46]

G Ital Cardiol 2013;14(1):7-11

## IL PUNTO DI VISTA DI MASSIMO ZONI BERISSO

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica. Colpisce circa l'1-2% della popolazione generale adulta con una frequenza che aumenta con il crescere dell'età. Spesso si associa a sintomi invalidanti e ad au-

mentata morbilità e mortalità. Rappresenta dunque un grave problema di salute pubblica da prevenire e curare con il massimo impegno<sup>1,2</sup>. Da un punto di vista elettrofisiologico la FA può essere definita un'aritmia "autolesionista" perché, indipendentemente dalla presenza o meno di anomalie istopatologiche atriali degenerative, è in grado di produrre specifiche alterazioni elettriche e strutturali tali da facilitarne l'inizio, il mantenimento e il recidivare ("atrial fibrillation begets atrial fibrillation")<sup>3</sup>. Queste alterazioni configurano il cosiddetto "rimodellamento atriale" tachicardia-mediato. Infatti la stimolazione prolungata e ad alta frequenza dei miociti atriali produce un duplice effetto: 1) la perdita del normale equilibrio degli scambi ionici transmembrana come conseguenza di una parziale inattivazione e/o cambiamento delle proprietà dei canali del calcio di tipo L che a sua volta porta a sovraccarico di cal-

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore  
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.  
Per la corrispondenza:

**Dr. Massimo Zoni Berisso** Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Padre A. Micone, ASL 3 Genovese, Largo N. Rosso 2, 16154 Genova  
e-mail: massimo.zoniberisso@libero.it

**Dr. Paolo Alboni** Sezione di Cardiologia, Ospedale Privato Accreditato Quisisana, Viale Cavour 128, 44121 Ferrara  
e-mail: alboni.cardiologia@gmail.com

cio intracellulare, e 2) l'induzione di uno stress metabolico ossidativo intracellulare che sfocia in alterazioni cellulari strutturali. Il primo effetto si manifesta rapidamente (già nelle prime 24h) dopo l'inizio della FA e consiste nell'accorciamento disomogeneo della durata del potenziale d'azione e della refrattarietà atriale e nella comparsa di piccole zone di ritardata conduzione funzionale (anisotropia conduttiva). Il secondo si manifesta più tardivamente (primi segni dopo la prima settimana), raggiunge la sua massima espressione dopo 4-8 settimane e consiste in specifiche alterazioni istologiche disomogeneamente distribuite, simili a quelle presenti nel cuore ischemico ibernato (aumento delle dimensioni del miocita atriale, accumulo di glicogeno perinucleare, miolisi, frammentazione del sarcolemma), capaci anch'esse di aumentare la suscettibilità a sviluppare FA<sup>4</sup>.

Nell'uomo il rimodellamento elettrico è completamente reversibile anche dopo periodi prolungati di FA (mesi e anni) e si ottiene entro la prima settimana dal ripristino del ritmo sinusale al massimo entro 2-4 settimane. Più lungo (almeno 8 settimane) è il tempo che deve trascorrere prima di poter osservare una significativa regressione delle anomalie strutturali. Non è stato ancora chiarito se anche queste possono regredire completamente o degenerare in lesioni irreversibili. L'unica certezza è che le lesioni irreversibili (fibrosi, infiltrazione grassa, segni di apoptosi) sono molto più diffuse negli atri di pazienti con FA persistente o permanente che in quelli con forma parossistica e quasi del tutto assenti in quelli con FA "lone"<sup>4-7</sup>.

Queste considerazioni preliminari sembrano dunque offrire validi elementi di supporto al razionale che ha sostenuto lo studio di Kirchhof et al.<sup>8</sup>: 1) la recidiva di FA è favorita dal rimodellamento elettrico, 2) le anomalie prodotte dal rimodellamento elettrico regrediscono completamente dopo 2-4 settimane, 3) gli effetti di alcuni farmaci antiaritmici (AA) possono annullare il rimodellamento elettrico ("rimodellamento inverso"), 4) i farmaci AA sono spesso motivo di importanti effetti indesiderati e quindi è meglio somministrarli per il più breve tempo possibile, 5) la flecainide è un farmaco AA che può contrastare l'accorciamento della durata del potenziale d'azione tachicardia-indotto con un dimostrato buon effetto di prevenzione delle recidive di FA, 6) poiché il rimodellamento inverso elettrico si completa in breve tempo, perché non provare a verificare se la somministrazione di flecainide per sole 4 settimane può sortire a lungo termine un effetto AA per lo meno non inferiore a quello raggiungibile con una somministrazione più prolungata?<sup>8,9</sup> Lo studio prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione dell'endpoint in cieco è stato condotto su oltre 500 pazienti affetti da FA persistente e indicazione alla cardioversione. I pazienti sono stati suddivisi in tre bracci: nessuna terapia AA (gruppo controllo), flecainide somministrata per 4 settimane (gruppo terapia a breve termine) e flecainide somministrata per 6 mesi (gruppo terapia a lungo termine). Il follow-up è stato di 6 mesi. Sono stati esclusi pazienti di età <18 anni, con controindicazioni all'uso di flecainide e con frazione di eiezione ventricolare sinistra <40%. La posologia di flecainide è stata 200-300 mg/die in 2 o 3 prese. Primo risultato: la terapia con flecainide per 4 settimane è risultata più efficace del non trattamento nel raggiungere l'endpoint primario (libertà da recidive di FA persistente e/o morte). Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier hanno infatti mostrato che l'assenza di eventi primari è avvenuta nel 70.2% (intervallo di confidenza [IC] 95% 63.0-77.3) dei pazienti trattati e nel 52.5% (IC 95% 41.4-63.6) di quelli non trattati

(p=0.0160). Secondo risultato: l'efficacia della flecainide somministrata a breve termine non è risultata non inferiore alla somministrazione a lungo termine nel raggiungimento dell'endpoint primario: assenza di recidive o morte a 6 mesi nel 48.4% (IC 95% 41.9-55.0) dei pazienti del primo gruppo e nel 56.4% (IC 95% 49.1-63.6) di quelli del secondo, con una differenza di eventi del 7.9% in valore assoluto (IC 95% -1.9-17.7) (margine predefinito accettabile non inferiore a 12%, p=0.21).

A prima vista questi risultati sembrano suggerire una conclusione abbastanza scontata: ancora una volta è stato sprecato tempo per arrivare all'ennesima conferma della scarsa efficacia della profilassi farmacologica delle recidive di FA, era prevedibile la minore efficacia della somministrazione a breve termine perché la popolazione arruolata è già ad alto rischio di recidive indipendentemente dal rimodellamento atriale (atri dilatati e sicuramente fibrotici, pazienti affetti in discreta parte da malattia valvolare, diabete, coronaropatia e cardiopatia ipertensiva), non vale la pena impegnarsi in altri progetti sperimentali simili. Probabilmente non è così! A nostro avviso l'ipotesi di Kirchhof et al. è comunque valida e può meritare un'ulteriore verifica perché lo studio presenta alcuni limiti metodologici che potrebbero aver influenzato i risultati: la tempistica della somministrazione della flecainide e la scelta del farmaco AA usato.

#### Tempistica della somministrazione di flecainide

Questo motivo di critica è direttamente legato alle caratteristiche del manifestarsi e del regredire del rimodellamento atriale prodotto dalla FA. Sappiamo bene che il rimodellamento elettrico è totalmente reversibile entro 2-4 settimane dal ripristino del ritmo sinusale mentre quello strutturale no. Poiché le anomalie che caratterizzano il rimodellamento strutturale possono protrarsi per mesi e poiché anch'esse possono produrre condizioni favorevoli allo sviluppo e il mantenimento della FA è ragionevole pensare che la maggiore frequenza di recidive di FA osservata nel gruppo in terapia AA a breve termine rispetto a quello in terapia AA a lungo termine possa essere dovuta anche a questa condizione. A conferma di questa ipotesi stanno i risultati di altri trial che mostrano che nei pazienti non trattati il numero maggiore di recidive si concentra nei primi 180 giorni dalla cardioversione<sup>10,11</sup>. Ciò suggerisce che la durata della somministrazione di flecainide a breve termine avrebbe dovuto essere maggiore.

#### Scelta del farmaco antiaritmico

Le anomalie elettriche e strutturali indotte dalla FA sulle cellule atriali sono sostanzialmente dovute ad un accumulo di calcio intracellulare; per contrastare queste anomalie sembrerebbe dunque più logico usare un farmaco calcioantagonista in somministrazione singola o meglio in associazione con bloccanti di altri canali piuttosto che usare un solo bloccante dei canali del sodio. Sperimentazioni sull'uso del verapamil da solo o in combinazione con altri farmaci AA di classe I a scopo profilattico delle recidive di FA post-cardioversione sia immediate che tardive sono state fatte in passato con risultati soddisfacenti<sup>12-14</sup>. È possibile che l'uso di un farmaco calcioantagonista associato a flecainide o altro, somministrato secondo lo schema di Kirchhof et al. ma per più di 4 settimane, possa ottenere l'effetto desiderato.

Lo studio di Kirchhof et al.<sup>8</sup>, sebbene non sia stato in grado di dimostrare l'ipotesi sperimentale di base, ha il merito di aver suggerito un'ulteriore possibile evoluzione nella strategia

## LO STUDIO FLEC-SL

gestionale della FA caratterizzata da un uso minimale di farmaci AA e inaugurata con l'approccio cosiddetto "pill-in-the-pocket"<sup>15</sup>. L'idea è dunque buona e potrebbe meritare un ulteriore tentativo di verifica ad una condizione: modificare i punti critici del protocollo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al.; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
2. Zoni Berisso M, Caruso D. La fibrillazione atriale nel mondo reale. *G Ital Cardiol* 2012;13(10 Suppl 2):55-95.
3. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
4. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
5. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1-11.
6. Akoum N, Daccarett M, McGann C, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2011;22:16-22.
7. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistence of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2225-32.
8. Kirchhof P, Andresen D, Bosh R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;380:238-46.
9. Aliot E, Capucci A, Crjins HJ, Goette A, Tamargo J. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:161-73.
10. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al.; Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385-94.
11. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al.; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-72.
12. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, et al. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:810-4.
13. Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997;95:1945-53.
14. De Simone A, De Pasquale M, De Matteis C, et al. Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VEPARAF Study). *Eur Heart J* 2003;24:1425-9.
15. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket approach". *N Engl J Med* 2004;351:2384-91.

## IL PUNTO DI VISTA DI PAOLO ALBONI

La comparsa di fibrillazione atriale (FA) induce un rimodellamento a livello degli atri, prima elettrico poi strutturale. Il ri-

modellamento elettrico consiste fondamentalmente nell'accorciamento del potenziale d'azione e pertanto del periodo refrattario delle fibre atriali. Tale rimodellamento favorisce il mantenimento della FA e le recidive tachiaritmiche in caso di ripristino del ritmo sinusale. Se l'aritmia persiste nel tempo gli atri vanno incontro ad alterazioni strutturali, caratterizzate da una dilatazione degli stessi e da sostituzione di fibre miocardiche con tessuto fibroso. Mentre il rimodellamento strutturale appare, almeno in gran parte, irreversibile, quello elettrico è reversibile dopo il ripristino del ritmo sinusale in un tempo di circa 4 settimane<sup>1,2</sup>. I farmaci antiaritmici (AA) delle classi I e III, bloccando i canali del sodio e del potassio, prolungano il periodo refrattario delle fibre atriali sia durante ritmo sinusale che in corso di FA e sono pertanto in grado di contrastare il rimodellamento ed eventualmente di prevenirlo<sup>3</sup>. Si può pertanto ipotizzare che dopo cardioversione la somministrazione di tali farmaci per un breve periodo di tempo sia in grado di accelerare la normalizzazione delle alterazioni elettriche legate al rimodellamento atriale. Su questi presupposti clinici e fisiopatologici e considerando che nei pazienti con FA persistente una buona percentuale delle recidive tachiaritmiche si verifica precocemente dopo cardioversione e che i farmaci AA possono essere responsabili di proaritmie ventricolari, Kirchhof et al.<sup>4</sup> hanno testato nello studio Flec-SL l'ipotesi che un trattamento di breve durata con farmaci AA dopo cardioversione, definito "trattamento farmacologico del rimodellamento elettrico" non sia inferiore ad un trattamento standard a lungo termine nella prevenzione delle recidive di FA persistente. In sostanza gli autori ipotizzano che i farmaci AA possano essere superflui dopo normalizzazione del rimodellamento elettrico ed un trattamento breve comporterebbe vantaggi in termini di sicurezza, incidenza di proaritmie ventricolari ed altri effetti avversi, oltre che di costi.

Per testare questa ipotesi sono stati arruolati nello studio Flec-SL, condotto con disegno prospettico, multicentrico e randomizzato, 242 pazienti con FA persistente, senza o con solo lieve cardiopatia. Dopo cardioversione efficace i pazienti sono stati randomizzati a tre gruppi: 1) nessun trattamento AA (gruppo di controllo), 2) somministrazione di flecainide per 4 settimane (trattamento a breve termine) e 3) somministrazione di flecainide per 6 mesi (trattamento a lungo termine). L'endpoint primario era la recidiva di FA persistente o la morte. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 6 mesi con visite cardiologiche e registrazioni elettrocardiografiche giornaliere con sistema telemetrico. Nelle prime 4 settimane l'incidenza di almeno una recidiva di FA persistente è stata significativamente più bassa nei pazienti trattati con flecainide (gruppi 2 e 3) rispetto al gruppo di controllo (29.8 vs 47.5%), quale ulteriore dimostrazione dell'efficacia di tale farmaco nella prevenzione delle recidive tachiaritmiche. A 6 mesi, recidive di FA persistente sono state osservate nel 46% dei pazienti del gruppo in trattamento a breve termine e nel 39% dei pazienti del gruppo in trattamento a lungo termine. Non ci sono stati decessi. Nello studio non è stata confermata l'ipotesi della ricerca e cioè la non inferiorità del trattamento a breve termine; pertanto i due trattamenti non sono risultati sovrapponibili ma è emersa una superiorità di quello a lungo termine. Tuttavia la differenza appare estremamente modesta, soltanto del 7%; è emersa cioè una superiorità statistica del trattamento a lungo termine, ma di scarsa rilevanza clinica. Gli autori concludono che il trattamento a breve termine è meno efficace di quello a lungo termine, ma è in grado di preveni-

re l'80% delle recidive di FA persistente; inoltre, la qualità di vita, valutata col questionario SF-12, non differisce con i due trattamenti.

Lo studio Flec-SL offre lo spunto per alcune considerazioni. La prima riguarda una premessa dello studio e cioè il potenziale vantaggio del trattamento a breve termine relativamente alla riduzione delle proaritmie ventricolari. Tali proaritmie sono state molto enfatizzate per l'alta incidenza riscontrata negli studi condotti nell'ultimo trentennio del secolo scorso quando le conoscenze sui farmaci AA erano molto limitate e, di conseguenza, tali farmaci non venivano somministrati in modo appropriato. Sono stati successivamente individuati alcuni fattori di rischio di proaritmia ventricolare quali la bassa frazione di eiezione, lo scompenso cardiaco, una grave cardiopatia strutturale, un complesso QRS molto prolungato, l'insufficienza renale od epatica e gli alti dosaggi dei farmaci AA. L'analisi dei risultati di svariati studi ha consentito inoltre di individuare quali siano i farmaci AA, ed i loro dosaggi, più indicati nelle varie situazioni cliniche e alla fine degli anni '90 tali conoscenze sono state utilizzate nell'elaborazione delle linee guida internazionali. Nell'AFFIRM<sup>5,6</sup>, lo studio più importante da un punto di vista casistico relativamente al trattamento dei pazienti con FA, nel quale i farmaci AA sono stati somministrati in modo appropriato, l'incidenza di proaritmie ventricolari (tachicardia ventricolare monomorfa o polimorfa, torsione di punta, morte improvvisa) è risultata bassa, dell'1% per anno; se poi si escludevano dall'analisi i pazienti con scompenso cardiaco e con insufficienza mitralica, tali proaritmie erano pressoché scomparse dallo scenario clinico. Pur se un confronto con dati storici rappresenta una valutazione piuttosto grossolana, l'incidenza di proaritmie ventricolari appariva ridotta a circa un quinto rispetto a quella osservata negli studi condotti nel secolo scorso<sup>6</sup>. In un recente trial nel quale sono stati coinvolti tutti gli ospedali della Danimarca ed arruolati 141 500 pazienti con FA, l'appropriata somministrazione di farmaci AA non si associava all'analisi multivariata ad un aumentato rischio di mortalità sia improvvisa che totale<sup>7</sup>. Pertanto, quando i farmaci AA vengono somministrati seguendo le raccomandazioni delle linee guida internazionali, le proaritmie ventricolari non sembrano più rappresentare un problema clinico rilevante, pur se permangono problemi nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco. Per quanto riguarda la flecainide, le proaritmie ventricolari si verificano in gran parte all'inizio del trattamento<sup>8</sup>. Nello studio Flec-SL una tachicardia ventricolare, quale possibile espressione di proaritmia, è stata osservata in 2 pazienti del gruppo in trattamento a breve termine ed in nessuno di quello in trattamento a lungo termine. Questi dati portano ulteriore conferma alla bassa incidenza di proaritmie ventricolari quando i farmaci AA vengono somministrati in modo appropriato e suggeriscono inoltre che un trattamento a breve termine non sembra ridurre la già bassa incidenza di tali proaritmie.

La limitazione maggiore dello studio Flec-SL è rappresentata, a mio avviso, dalla breve durata del follow-up, di soli 6 mesi. Appare poco comprensibile come si continui ad eseguire studi che comportano un grosso utilizzo di risorse in termini economici e di impegno medico, ma con un follow-up di durata così breve da non consentire l'utilizzo dei risultati nella pratica clinica. A tal proposito, quando si sceglie una strategia terapeutica occorrerebbe essere a conoscenza dei possibili scenari clinici relativi almeno al primo anno di trattamento, ma possibilmente ad un periodo più prolungato. Al paziente, che sem-

pre più chiede informazioni sui possibili esiti di una terapia, non possiamo rispondere che le nostre conoscenze sono limitate a pochi mesi di trattamento. Quando l'endpoint primario di uno studio è rappresentato dalle recidive di FA la durata del follow-up condiziona drasticamente i risultati. Nello studio Flec-SL è emersa una superiorità statistica del trattamento a lungo termine, ma molto modesta da un punto di vista clinico. Analizzando le curve di Kaplan-Meier degli studi fino ad ora condotti nei quali l'efficacia di un farmaco AA è stata confrontata con il placebo o con il non trattamento, si osserva una progressiva divaricazione delle curve fra 6 e 12 mesi, che si accentua ulteriormente se si prolunga il periodo di osservazione. Se il follow-up dello studio Flec-SL fosse stato più prolungato, sicuramente il trattamento a lungo termine avrebbe evidenziato una superiorità più consistente. Quando gli autori di tale studio affermano che il trattamento a breve termine previene l'80% delle recidive di FA persistente, tale dato è riferito e limitato ad un follow-up di 6 mesi; tanto più si prolungasse il periodo di osservazione, tanto più questa percentuale sarebbe destinata a diminuire. È ragionevole ritenere che prolungando la durata del follow-up aumenti anche l'incidenza degli effetti collaterali del farmaco, che nello studio Flec-SL non differiva fra il gruppo in trattamento a lungo termine e quello in trattamento a breve termine.

È stato pubblicato un altro studio nel quale sono state confrontate le due strategie terapeutiche e come farmaco AA è stato utilizzato l'amiodarone<sup>9</sup>: 209 pazienti con FA persistente sono stati randomizzati dopo cardioversione al gruppo in trattamento a lungo termine (amiodarone 200 mg/die come dose di mantenimento) ed a quello in trattamento a breve termine (amiodarone 600 mg/die per 4 settimane). In caso di recidiva di FA veniva eseguita la cardioversione e ripetuto un trattamento con amiodarone della stessa durata. Durante un follow-up medio di circa 2 anni è stata riscontrata una differenza consistente in termini di efficacia: infatti, recidive tachiaritmiche sintomatiche sono state riferite dall'80% dei pazienti del gruppo in trattamento a breve termine e dal 54% di quelli del gruppo in trattamento a lungo termine. Emergeva un *trend* per una maggiore incidenza di effetti avversi nel gruppo in trattamento a lungo termine.

I risultati di questi due studi devono essere valutati in un contesto più generale relativo all'efficacia dei farmaci AA. Tutti i farmaci utilizzati per la prevenzione delle recidive di FA, e cioè la flecainide, il propafenone, la chinidina, il sotalolo, il dronedarone e l'amiodarone, si sono dimostrati superiori al placebo, ma la loro efficacia non è molto elevata in quanto recidive sintomatiche sono riportate dopo 1 anno di trattamento dal 44-67% dei pazienti, con l'eccezione dell'amiodarone che è in grado di prevenire tali recidive in circa il 70% dei pazienti, pur con un'elevata incidenza di sospensione del farmaco per effetti avversi<sup>10</sup>. Data l'efficacia piuttosto modesta di tali farmaci, qualora si scelga la strategia di "controllo del ritmo" appare opportuno sfruttare al massimo la loro potenzialità ed il trattamento a lungo termine appare decisamente preferibile. Nello studio Flec-SL sono stati inclusi pazienti senza o con solo lieve cardiopatia e con FA persistente. La considerazione sopra riferita, e cioè privilegiare il trattamento a lungo termine, appare traducibile, a maggior ragione, a pazienti con cardiopatia strutturale nei quali il rimodellamento elettrico indotto dalla FA si realizza su atri anatomicamente più compromessi e il solo trattamento farmacologico del rimodellamento elettrico ha potenzialmente minori probabilità di successo. Il trattamento a lungo termine

## LO STUDIO FLEC-SL

appare preferibile, a maggior ragione, anche nei pazienti con FA parossistica, nei quali gli accessi sono generalmente più sintomatici per la minor durata (minor tempo per abituarsi all'irregolarità del ritmo cardiaco) e per il coinvolgimento di soggetti più giovani che avvertono con maggior fastidio il cardiopalmo tachicardico<sup>11</sup>.

Il trattamento a breve termine ha avuto recentemente attenzione nell'aggiornamento delle linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla gestione del paziente con FA<sup>12</sup>. Tale trattamento rappresenta un'indicazione di classe IIb, il che significa che è condiviso soltanto da una minoranza dei membri della Task Force. Un trattamento episodico, definito comunemente "*pill-in-the-pocket*", appare indicato non per la prevenzione ma per l'interruzione della FA di recente insorgenza al di fuori dell'ospedale, utilizzando un carico orale di flecainide o propafenone, in soggetti opportunamente selezionati con pochi accessi tachiaritmici all'anno, senza o con solo lieve cardiopatia, nei quali il primo trattamento è stato eseguito in ambiente ospedaliero con successo e senza rilevanti effetti collaterali<sup>13</sup>. Tuttavia, appare ragionevole ritenere che anche un trattamento profilattico a breve termine, pur non proponibile come terapia di prima scelta, possa trovare uno spazio in pazienti con FA restii all'assunzione di farmaci che rifiutano il trattamento a lungo termine.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
2. Hobbs WJ, Fynn S, Todd DM, Wolfson P, Galloway M, Garratt CJ. Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000;101:1145-51.
3. Kirchhof P, Engelen M, Franz MR, et al. Electrophysiological effects of flecainide and sotalol in the human atrium during persistent atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2005;100:112-21.
4. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;380:238-46.
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
6. Kaufman ES, Zimmermann PA, Wang T, et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Investigators. Risk of proarrhythmic events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: a multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1276-82.
7. Andersen SS, Hansen ML, Gislason GH, et al. Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Europace* 2009;11:886-91.
8. Aliot E, Capucci A, Crijns HJ, Goette A, Tamargo J. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:161-73.
9. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, et al.; CONVERT Investigators. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1784-92.
10. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:719-28.
11. Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-35.
12. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 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. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
13. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "*pill-in-the-pocket*" approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384-91.