

PROCESSO AI GRANDI TRIAL

## Lo studio CONVERT

Giuseppe Boriani<sup>1</sup>, Alessandro Marziali<sup>1</sup>, Riccardo Cappato<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, A.O. S. Orsola-Malpighi, Bologna, <sup>2</sup>Centro di Aritmologia Clinica ed Elettrofisiologia, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

(G Ital Cardiol 2009; 10 (9): 561-565)

**Contesto.** L'amiodarone blocca efficacemente la fibrillazione atriale ma provoca molteplici eventi avversi.

**Obiettivo.** Paragonare gli eventi maggiori in pazienti randomizzati a ricevere trattamento episodico di amiodarone o trattamento continuativo di amiodarone nella fase di prevenzione della fibrillazione atriale.

**Razionale, ambito clinico e partecipanti.** Trial randomizzato di 209 pazienti ambulatoriali con fibrillazione atriale persistente sintomatica ricorrente, condotto da dicembre 2002 a marzo 2007 in 7 centri medici olandesi.

**Interventi.** I pazienti sono stati randomizzati a ricevere trattamento episodico o continuativo con amiodarone dopo cardioversione elettrica eseguita previo carico di amiodarone. Il trattamento episodico con amiodarone veniva interrotto dopo 1 mese dal ripristino del ritmo sinusale e veniva ripreso in caso di recidiva della fibrillazione atriale (1 mese prima e dopo cardioversione). Nel gruppo in trattamento continuativo la somministrazione di amiodarone non veniva mai sospesa.

**Principali misure di outcome.** L'endpoint primario composito era costituito dagli eventi maggiori correlati all'amiodarone o alla cardiopatia sottostante. Gli endpoint secondari erano rappresentati da mortalità per tutte le cause e ospedalizzazioni cardiovascolari.

**Risultati.** Dopo un follow-up medio di 2.1 anni (range 0.4-2.5 anni), 51 pazienti (48%) del gruppo in trattamento episodico vs 64 (62%) in trattamento continuativo avevano raggiunto il ritmo sinusale ( $p = 0.05$ ). Si sono verificati 85 recidive di fibrillazione atriale (80%) nel gruppo sottoposto a trattamento episodico vs 56 (54%) nel gruppo sottoposto a trattamento continuativo ( $p < 0.001$ ). Non sono state riscontrate differenze significative nell'incidenza dell'endpoint primario composito fra i due gruppi [37 pazienti (35%) in trattamento episodico vs 34 pazienti (33%) in trattamento continuativo; differenza di incidenza 0.2; intervallo di confidenza (IC) 95% da -10.2 a 10.6]. Inoltre, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nell'incidenza di eventi maggiori correlati alla somministrazione di amiodarone [20 pazienti (19%) in trattamento episodico vs 25 pazienti (24%) in trattamento continuativo; differenza di incidenza -2.0; IC 95% da -8.7 a 4.6] ed eventi cardiaci maggiori sottostanti [17 pazienti (16%) in trattamento episodico vs 9 pazienti (9%) in trattamento continuativo; differenza di incidenza 3.6; IC 95% da -1.6 a 8.7]. La mortalità per tutte le cause e le ospedalizzazioni cardiovascolari sono risultate maggiori nel gruppo in trattamento episodico [56 pazienti (53%) vs 35 pazienti (34%),  $p = 0.02$ ].

**Conclusioni.** Nella popolazione di studio non è stata riscontrata alcuna differenza tra i due gruppi nel composito di amiodarone ed eventi avversi cardiaci maggiori. Tuttavia, i pazienti in trattamento episodico hanno mostrato un'incidenza significativamente più elevata sia di recidive di fibrillazione atriale che di mortalità per tutte le cause e di ospedalizzazioni cardiovascolari. [JAMA 2008; 300: 1784-92]

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Giuseppe Boriani  
Istituto di Cardiologia  
Università degli Studi  
A.O. S. Orsola-Malpighi  
Via Massarenti, 9  
40138 Bologna  
E-mail: giuseppe.boriani@unibo.it

Dr. Riccardo Cappato  
Centro di Aritmologia  
Clinica ed  
Elettrofisiologia  
IRCCS Policlinico  
San Donato  
Via Morandi, 30  
20097 San Donato  
Milanese (MI)  
E-mail: riccardo.cappato@grupposandonato.it

### Il punto di vista di Giuseppe Boriani e Alessandro Marziali

#### In quale scenario si colloca questo trial?

Lo studio CONVERT, pubblicato il 15 ottobre 2008 su JAMA<sup>1</sup>, si inserisce nello scenario degli studi relativi alla profilassi con farmaci antiaritmici delle recidive di fibrillazione atriale (FA) in pazienti con FA persistente sottoposti a cardioversione elettrica per il ripristino del ritmo sinusale. È questo un contesto ove l'efficacia dei farmaci antiaritmici non è elevata e la percentuale di recidive di FA è nell'ordine del 50% a 6 mesi dalla cardioversione, con l'eccezione dell'amiodarone, in grado di mantenere il ritmo sinusale, secondo la letteratu-

ra, in una percentuale di pazienti che può raggiungere il 75% a 6 mesi (Tabella 1)<sup>2</sup>.

I limiti di molti dei farmaci antiaritmici attualmente in uso sono stati ampiamente sottolineati da una recente metanalisi Cochrane pubblicata da Lafuente-Lafuente et al.<sup>3</sup>. In questa metanalisi, analizzando 45 studi controllati, relativi nel complesso a 12 559 pazienti, è emerso che gli antiaritmici del gruppo 1A (disopiramide, chinidina) sono associati a un incremento della mortalità rispetto ai controlli mentre, riguardo alla capacità di prevenire le recidive di FA, tanto gli antiaritmici di classe 1A (disopiramide, chinidina) quanto gli antiaritmici di classe 1C (flecainide, propafenone) e di classe III (amiodarone, dofetilide, dro-

**Tabella 1.** Efficacia dei farmaci antiaritmici nel prevenire le recidive di fibrillazione atriale dopo cardioversione elettrica, in accordo ai dati della letteratura.

Farmaco	Mantenimento ritmo sinusale (%)			
	A 1 mese	A 3 mesi	A 6 mesi	A 12 mesi
Chinidina	65	44-75	27-58	23-51
Disopiramide		72	44-50	54
Procainamide		39		25
Propafenone	54	44	40	
Flecainide		44		34-42
Amiodarone			75-78.5	50-73
Sotalolo		49-50	46-50	37-46
Dofetilide		54-74	51-71	40-66
Placebo	58	15-56	19-35	0-45

Adattata da Boriani et al.<sup>2</sup>.

nedarone, sotalolo) sono risultati dotati di una certa efficacia, sebbene con elevata incidenza di sospensione del trattamento per effetti avversi, nonché con un certo rischio di eventi proaritmici, documentato per tutte le molecole eccetto che per l'amiodarone e il propafenone.

Nonostante la possibilità di effetti avversi, che limitano il mantenimento della terapia a lungo termine in circa un terzo dei pazienti<sup>1</sup>, l'amiodarone rimane pertanto il farmaco di riferimento. D'altro canto negli ultimi 20 anni nessun nuovo farmaco antiaritmico è stato immesso nel mercato, in Europa, per la prevenzione delle recidive di FA e il dronedarone, da lungo tempo in valutazione clinica, è in attesa di completare gli studi per la registrazione (fra questi ultimi è incluso lo studio DIONYSOS che prevede un confronto, testa a testa, dell'efficacia e sicurezza di dronedarone e amiodarone)<sup>4</sup>.

Il noto rischio di effetti avversi dell'amiodarone e la conseguente possibilità di ridurre al minimo l'occorrenza di tali effetti, mediante una somministrazione del farmaco di breve durata, costituiscono il razionale dello studio CONVERT<sup>1</sup>, uno studio randomizzato che ha confrontato, dopo 1 mese di terapia postcardioversione, il trattamento con amiodarone in modo episodico, di breve durata, instaurato solo in occasione di eventuali recidive di FA, rispetto al trattamento continuativo con amiodarone a basse dosi, avendo come endpoint primario eventi avversi maggiori correlati all'amiodarone o alla cardiopatia di base e come endpoint secondario la mortalità e le ospedalizzazioni cardiovascolari.

La cardioversione elettrica era preceduta da carico orale di amiodarone di 600 mg/die per 1 mese; dopo 1 mese di terapia postcardioversione con 200 mg/die di amiodarone i pazienti venivano randomizzati a prosecuzione della terapia o a interruzione del trattamento, con eventuale ripresa dell'amiodarone in caso di recidive della FA. Era prevista l'"accettazione" dell'aritmia in caso di recidiva di FA nonostante livelli plasmatici di amiodarone e metabolita considerati "terapeutici"<sup>1</sup>.

### Quale messaggio e quali implicazioni da questo studio?

Lo studio dimostra che, in un follow-up in media di 2 anni, l'incidenza di eventi avversi maggiori dipendenti dall'a-

miodarone e dalla cardiopatia di base è la stessa (33-35%) sia in caso di trattamento episodico che continuativo, nonostante ovviamente una dose cumulativa minore di amiodarone nel gruppo sottoposto a trattamento episodico. Nel gruppo con trattamento episodico si è osservata una maggiore necessità di eseguire cardioversione per recidive di FA, con conseguente necessità di ospedalizzazione, e ciò ha determinato una differenza significativa negli endpoint secondari, a svantaggio del trattamento episodico<sup>1</sup>.

In effetti lo studio sottolinea l'efficacia dell'amiodarone in trattamento continuativo, con una quota totale di recidive di FA nettamente inferiore rispetto al trattamento episodico. Da segnalare che al termine del follow-up di 2 anni il 62% dei pazienti in terapia con amiodarone era in ritmo sinusale (rispetto al 48% nel gruppo di trattamento episodico), nonostante sospensione del trattamento nel 42% dei soggetti (per effetti avversi o accettazione della FA)<sup>1</sup>.

Nel complesso lo studio indica un messaggio chiaro: nell'ottica di un controllo del ritmo una strategia basata sul trattamento episodico di FA con amiodarone è poco efficace e non riduce la morbilità correlata all'impiego di questo farmaco e pertanto non è raccomandabile, mentre è senz'altro preferibile il trattamento continuativo con amiodarone. Si sottolinea che l'incidenza di effetti avversi tiroidei era la stessa nei due gruppi, mentre la necessità di impiantare un pacemaker è stata paradossalmente maggiore nei pazienti con trattamento episodico (verosimilmente ciò è derivato dal risultato combinato di carichi successivi del farmaco più facilitato rilievo di bradicardia in corso di ospedalizzazioni ripetute). L'amiodarone in trattamento continuativo si è rivelato anche utile nel ridurre sintomi e ospedalizzazioni in caso di recidive e in questi casi l'effetto di "rate control" può essere stato vantaggioso nel mitigare i sintomi durante FA.

Lo studio si propone pertanto come un contributo utile nell'attuazione appropriata, almeno per un certo periodo di tempo, di una strategia di controllo del ritmo basata sull'impiego dell'amiodarone.

Nell'interpretazione dello studio e nel valutare cosa avviene in contesti simili nel "mondo reale", occorre considerare che nel CONVERT l'indicazione alla sospensione o meno dell'amiodarone in presenza di alterazioni del livello di ormone tireostimolante e ormoni tiroidei era vincolata a criteri precisi e predefiniti<sup>1</sup>, mentre nella pratica clinica talora la sospensione dell'amiodarone viene attuata per innalzamenti dell'ormone tireostimolante durante i primi mesi di terapia, da considerare compatibili con gli effetti del farmaco a livello tiroideo e non "pericolosi"<sup>5</sup>.

### Quando il trattamento episodico delle recidive di fibrillazione atriale?

Lo studio precisa chiaramente che una strategia di trattamento episodico delle recidive non è attuabile nel caso dell'amiodarone e ciò è ben comprensibile se si considera la particolare farmacocinetica del farmaco che condiziona lunghe latenze nell'effetto del farmaco in caso di necessità di reintroduzione del farmaco per recidiva dell'aritmia.

Peraltro l'impiego delle concentrazioni plasmatiche, come attuato nel trial, per guidare la condotta terapeutica in caso di recidive, non corrisponde a una possibilità attuabile nella pratica clinica corrente. L'uso episodico di un

antiaritmico, alla luce di questo studio e, soprattutto alla luce di osservazioni precedenti, deve essere limitato a farmaci con farmacocinetica non "complessa", come gli antiaritmici del gruppo 1C, nei casi in cui il trattamento con carico orale (efficace in poche ore), secondo la strategia "pill-in-the-pocket", può costituire un'alternativa alla profilassi farmacologica continuativa<sup>6-8</sup>.

**Questo studio fornisce chiarimenti utili sul ruolo e le potenzialità del trattamento farmacologico nella prevenzione della fibrillazione atriale, alla luce del dilemma "rate o rhythm control"?**

Nell'ambito dei convegni cardiologici, nazionali e internazionali vengono costantemente riproposti dibattiti e controversie sul tema "rate o rhythm control", quesito a nostro parere di problematica risoluzione in termini generali, estraniato dal contesto specifico e dall'individualità di un singolo paziente. È noto che lo studio AFFIRM e i trial analoghi, basati sul confronto, in popolazioni più o meno selezionate, fra una strategia basata sul controllo del ritmo (farmaci antiaritmici per il mantenimento del ritmo sinusale) e una strategia limitata sul controllo della frequenza (farmaci per il controllo della frequenza ventricolare) hanno sollevato ripetute controversie, derivanti dalla necessità di definire vantaggi e limiti di ognuna delle due strategie<sup>9,10</sup>. Questi trial hanno avuto come esito finale un quadro di sostanziale equivalenza fra le due strategie, in termini di eventi clinici maggiori, sottolineando in modo perentorio il ruolo essenziale giocato dalla profilassi del rischio antitromboembolico con anticoagulanti orali.

L'interpretazione di questi studi su "rate versus rhythm control" deve peraltro considerare un certo "bias", connesso alla necessità di arruolare pazienti con FA in un trial che prevede l'allocazione randomizzata a una di queste due strategie alternative. Ovviamente, questi trial hanno incluso unicamente pazienti per i quali l'alternativa fra controllo del ritmo e controllo della frequenza era "proporzionabile"; pertanto pazienti altamente sintomatici in corso di FA (per dispnea, lipotimia, sincopi, cardiopalmo, limitata tolleranza allo sforzo) non sono stati inclusi in questa tipologia di studi. Per questo sottogruppo di pazienti rimane di scelta una strategia di controllo del ritmo e il trattamento con farmaci antiaritmici resta in questo contesto di pazienti con FA persistente ricorrente il trattamento di prima scelta, essendo ancora oggetto di valutazione e dibattito il ruolo dell'ablazione transcateretere in questo specifico sottogruppo di pazienti<sup>9,11</sup>.

Per i pazienti candidati in prima istanza a una strategia di controllo del ritmo, una tipologia di pazienti di osservazione relativamente comune nella pratica clinica, lo studio CONVERT fornisce un contributo clinicamente utile, sottolineando che la terapia antiaritmica con amiodarone ha una certa efficacia, se svolta in modo continuativo. Tale messaggio non è privo di rilevanza e sottolinea l'opportunità di rivedere alcuni giudizi sommari, frettolosi e grossolani sull'assoluta "inefficacia" della terapia antiaritmica. Piuttosto, nell'ambito della FA persistente l'amiodarone, anche alla luce dello studio CONVERT, risulta in grado di esercitare un'efficacia "parziale" che, pur non abolendo completamente gli episodi ricorrenti di FA, permette senz'altro di ridurre il numero complessivo di recidive dell'aritmia, con persistenza del ritmo sinusale in circa il 60% dei

pazienti a 2 anni<sup>1</sup>. In alcuni contesti clinici il concetto di efficacia parziale è oramai accettato, essendo esperienza comune che il trattamento della cardiopatia ischemica o dello scompenso cardiaco, ad esempio, può comunque implicare il verificarsi di alcune manifestazioni cliniche della malattia stessa nel corso del follow-up. Emerge pertanto la possibilità di rivalutare, anche in campo aritmologico, l'importanza di alcune forme di risposta clinica, corrispondenti a un'"efficacia parziale", intendendo con questo concetto, nel trattamento della FA persistente, una riduzione delle recidive di FA rispetto alla storia naturale, pur senza abolizione completa degli episodi aritmici.

Rimane da definire quale possa essere il contributo addizionale, e potenzialmente sinergico, della cosiddetta "upstream therapy", in senso di potenziamento dell'efficacia dell'amiodarone. Come noto per "upstream therapy" si intendono interventi mirati a prevenire il rimodellamento strutturale, elemento in grado di incrementare nettamente la tendenza alle recidive di FA o la tendenza all'evoluzione a forme permanenti di FA<sup>12</sup>. L'"upstream therapy" corrisponde pertanto a interventi ad ampio spettro, non limitati necessariamente al substrato atriale<sup>13</sup>, in grado di interagire con i processi biologici di fibrosi, infiammazione e danno ossidativo. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli antagonisti dei recettori AT<sub>1</sub>, le statine, gli acidi grassi polinsaturi e gli agenti antiossidanti rappresentano le principali classi di farmaci sinora testate e, in passato, alcuni studi hanno evidenziato un effetto positivo (forse sinergico) sulla prevenzione della FA, combinando amiodarone con irbesartan<sup>14</sup> oppure con losartan o perindopril<sup>15</sup>. Si tratta comunque di una problematica complessa, ove non mancano dati contrastanti, quali quelli riportati dal recente studio GISSI-AF<sup>16</sup>, tali da suggerire l'opportunità di ulteriori valutazioni.

## Bibliografia

1. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, et al, for the CONVERT Investigators. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1784-92.
2. Boriani G, Biffi M, Branzi A, Magnani B. Pharmacological treatment of atrial fibrillation: a review on prevention of recurrences and control of ventricular response. *Arch Gerontol Geriatr* 1998; 27: 127-39.
3. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD005049.
4. Conway E, Musco S, Kowey PR. New horizons in antiarrhythmic therapy: will novel agents overcome current deficits? *Am J Cardiol* 2008; 102: 12H-19H.
5. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart* 2000; 84: 455-60.
6. 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.
7. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs* 2004; 64: 2741-62.
8. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of re-

- cent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384-91.
9. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651-745.
  10. Crijns HJ. Rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation: what the trials really say. *Drugs* 2005; 65: 1651-67.
  11. Naccarelli GV, Gonzalez MD. Atrial fibrillation and the expanding role of catheter ablation: do antiarrhythmic drugs have a future? *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 203-9.
  12. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2008; 1: 62-73.
  13. Boriani G, Valzania C, Diemberger I, et al. Potential of non-antiarrhythmic drugs to provide an innovative upstream approach to the pharmacological prevention of sudden cardiac death. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 605-23.
  14. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-6.
  15. Yin Y, Dalal D, Liu Z, et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs amiodarone plus losartan vs amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1841-6.
  16. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al, for the GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606-17.

## Il punto di vista di Riccardo Cappato

### **Risultati dello studio CONVERT e applicazioni cliniche**

Verificare l'ipotesi che la somministrazione epicardica di amiodarone possa ridurre gli effetti indesiderati, senza diminuirne l'efficacia nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale (FA) postcardioversione, rappresenta l'obiettivo dello studio CONVERT<sup>1</sup>. In questo studio, pazienti ambulatoriali con episodi recidivanti di FA persistente sono stati randomizzati a ricevere una somministrazione episodica o continua di amiodarone dopo cardioversione elettrica, la quale era preceduta da un periodo di 1 mese di carico orale di amiodarone (600 mg/die)<sup>1</sup>. Il gruppo di pazienti con somministrazione episodica di amiodarone interrompeva l'assunzione dopo 4 settimane dalla cardioversione e, in caso di recidiva, ne riprendeva l'assunzione a 600 mg/die per 1 mese prima della nuova cardioversione, seguita da un altro mese di terapia a 200 mg/die.

La finalità primaria dello studio era quella di dimostrare che l'utilizzo empirico "al bisogno" dell'amiodarone avrebbe potuto ridurre gli effetti collaterali e gli eventi cardiovascolari e al tempo stesso mantenerne l'efficacia come nei casi di impiego continuo di amiodarone.

Lo studio non è riuscito a confermare l'ipotesi alla base della ricerca, infatti gli effetti collaterali e gli eventi cardiovascolari non sono risultati ridotti nel gruppo di trattamento con amiodarone empirico; e fra gli endpoint secondari, la combinazione di mortalità per tutte le cause e

ospedalizzazione per causa cardiaca è occorsa più frequentemente nel gruppo di pazienti con somministrazione episodica rispetto a quelli con somministrazione continua. Infine, l'incidenza di recidive di FA è stata maggiore nei pazienti trattati con amiodarone episodico.

Gli autori dello studio concludono che questa modalità di somministrazione empirica dell'amiodarone non deve essere raccomandata nei pazienti con FA persistente, a causa dell'elevato rischio di mortalità e ospedalizzazione osservati nel follow-up.

La scelta della modalità di carico amiodarone per il trattamento di FA e flutter atriale dello studio CONVERT suscita molte osservazioni critiche. Innanzitutto, la ripetizione della dose di carico di 600 mg/die per 8 settimane nei casi di recidiva di FA comporta un ovvio aumento del rischio di effetti collaterali, senza che ci siano prove di maggiore efficacia rispetto alle dosi più conservative e meno rischiose di 200 mg/die. È anche noto che l'impiego degli antiaritmici nei pazienti con FA può a volte dimostrarsi efficace nei tempi medi o lunghi più che nel breve termine. Inoltre, l'efficacia clinica degli antiaritmici in questi pazienti non è rappresentata solo dalla capacità di ripristinare e mantenere il ritmo sinusale, ma anche dagli effetti sulla riduzione dei sintomi e sulla qualità della vita. La dose di carico di amiodarone scelta nello studio CONVERT, nei casi di recidiva di FA, ha verosimilmente sottoposto i pazienti ad un più elevato rischio di severi effetti collaterali, come la tossicità polmonare, che ha causato un morto nello studio. La conoscenza della relazione fra dose e tossicità dell'amiodarone è un dato ormai consolidato da tempo<sup>2</sup> e questo rende difficile comprendere le ragioni della scelta da parte degli autori dello studio di 600 mg/die come dose di carico nel gruppo di trattamento empirico. Inoltre, questa modalità di carico del farmaco può aver contribuito al maggior numero di impianti di pacemaker (PM) al momento della cardioversione, che a sua volta ha aumentato l'incidenza degli eventi nel gruppo dell'amiodarone episodico. Sarebbe interessante conoscere quanti pazienti fra quelli che hanno ricevuto un PM erano sintomatici al momento della pausa che è seguito alla cardioversione; probabilmente alcuni di questi non avrebbero mostrato pause significative se fossero stati trattati con la dose standard di 200 mg/die. Altro quesito che meriterebbe una risposta è se l'impianto del PM sia stato motivato dalla presenza di sintomi o solo dall'evidenza di pause dopo la cardioversione. Infatti, la possibile sovrastima della reale necessità di stimolazione permanente nel gruppo di trattamento episodico, può aver introdotto un "bias" rilevante nella distribuzione degli effetti collaterali nei due gruppi di trattamento, rendendo in tal modo l'interpretazione dei risultati di difficile applicazione nella pratica clinica.

Un altro limite dello studio CONVERT è la breve durata del follow-up. Infatti, è noto che gli effetti collaterali dell'amiodarone aumentano con il passare del tempo, fino ad interessare il 50% dei pazienti trattati in modo continuo, e questi possono presentare uno o più effetti indesiderati nel corso di trattamenti a lungo termine<sup>3</sup>. La relativa brevità del follow-up dello studio, con il limite inferiore di 5 mesi, certamente sottostima l'incidenza degli effetti indesiderati nel gruppo con trattamento continuo di amiodarone; e questo ha un impatto ancora più importante nella valutazione degli effetti sulla mortalità in questo gruppo

che rappresenta la maggioranza di pazienti trattati nella pratica clinica. L'inadeguatezza del breve follow-up è ulteriormente aggravata anche dal basso numero di pazienti arruolati nella ricerca.

È interessante notare che i pazienti del gruppo trattato con modalità episodica sono clinicamente più compromessi. Infatti, anche se la differenza statistica non è significativa, tuttavia la presenza di patologie associate e comorbidità, come broncopneumopatia cronica ostruttiva, pregressa necrosi miocardica, durata totale della FA e dimensioni dell'atrio sinistro, depone per una maggiore compromissione dei pazienti di questo gruppo rispetto a quelli trattati in modo continuo.

Al contrario, la maggiore incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nel gruppo con trattamento continuo non necessariamente è indicativo di peggiori condizioni cliniche di questi pazienti; infatti, l'ospedalizzazione riflette un giudizio medico e può essere influenzata da molte variabili che non sempre corrispondono alla reale condizione clinica.

In conclusione, i risultati dello studio CONVERT suggeriscono che il trattamento continuo con amiodarone sia da preferire al trattamento episodico nei pazienti con FA sintomatica persistente. La superiorità di questo approccio è espressa dal maggior numero di pazienti che rimangono in ritmo sinusale e dalla minore incidenza di effetti collaterali a breve e medio termine. Tuttavia, il disegno dello studio offre una scarsa applicabilità nella pratica clinica a causa delle numerose questioni rimaste non chiarite: quanto sono veramente sovrapponibili i due gruppi di pazienti trattati? Quali risultati sarebbero emersi se fosse stata scelta una dose più bassa di amiodarone (200 o 400 mg/die) nel gruppo trattato in modo episodico? Quanto ha influito la pausa postcardioversione nell'indicazione all'impianto del

PM e quindi nell'incidenza degli endpoint primari? Un follow-up adeguatamente più prolungato avrebbe forse comportato una maggior proporzione di endpoint primari nel gruppo con amiodarone continuo, arrivando ad annullare la differenza osservata nel breve follow-up?

Infine, un punto ignorato nello studio CONVERT, ma cruciale nella pratica clinica, riguarda le informazioni sull'uso pregresso di altri antiaritmici nella storia di questi pazienti. Infatti, sebbene l'amiodarone sia il più efficace fra tutti gli antiaritmici per il trattamento della FA<sup>4</sup>, le caratteristiche dei pazienti dello studio CONVERT avrebbero permesso l'impiego in precedenza di altri antiaritmici. L'incidenza relativamente elevata di effetti collaterali dell'amiodarone dovrebbe sempre far prendere in considerazione l'uso di altri farmaci nei pazienti senza significativa cardiopatia strutturale. I risultati dello studio CONVERT avrebbero potuto essere clinicamente più applicabili se la selezione dei pazienti avesse preso in considerazione la mancata risposta ai farmaci della classe I o al sotalolo.

## Bibliografia

1. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, et al, for the CONVERT Investigators. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1784-92.
2. Kerin NZ, Aragon E, Fattel K, Frumin H, Rubenfire M. Long-term efficacy and toxicity of high-and low-dose amiodarone regimens. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 418-23.
3. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356: 935-41.
4. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.