

QUALE FREQUENZA TENERE NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE? I RISULTATI SORPRENDENTI DELLO STUDIO RACE II

P. Delise, G. Allocca, N. Sitta

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale di Conegliano Veneto.

La fibrillazione atriale non è un'aritmia innocua. È spesso causa di sintomi disabilitanti, può determinare stroke¹⁻³ e scompenso^{3,4} e tende ad aumentare la mortalità^{1,5-6}.

Lo studio AFFIRM⁷, analogamente ad altri studi⁸⁻¹¹ con una minore numerosità di pazienti, ha dimostrato che nei pazienti con fibrillazione atriale recidivante la strategia del controllo del ritmo non è superiore a quella del controllo della frequenza in termini di morbilità e mortalità (fig. 1).

Altre terapie come l'ablazione del substrato atriale¹² o il "pace and ablate"¹³, pur migliorando in molti casi la qualità della vita, non hanno ancora dimostrato la capacità di modificare l'outcome dei pazienti.

Per tali motivi, negli ultimi anni, la strategia del controllo farmacologico della frequenza ha ritrovato impulso nelle indicazioni cliniche in alternativa a quella del controllo del ritmo.

Il livello di frequenza cardiaca ottimale da ricercare nei pazienti con fibrillazione atriale considerata permanente non è noto.

Le linee guida del 2006¹⁴, basate sul consensus di esperti espresso in assenza di dati scientifici, consigliavano uno stretto controllo della frequenza cardiaca sia a riposo (<80/min) sia durante sforzo moderato (<110/min). Tale scelta è nata dal buon senso e cioè dalla presunzione che i livelli di frequenza in fibrillazione atriale dovrebbero essere vicini a quelli fisiologici propri del ritmo sinusale.

In tal modo si è ritenuto di poter evitare un eccessivo consumo di ossigeno miocardico e il conseguente rischio di sviluppo della temibile tachicardiomiopatia, cioè della progressiva disfunzione ventricolare, dello scompenso e delle sue complicanze.

Lo studio RACE II¹⁵ ha voluto mettere in discussione questo assunto attraverso uno studio controllato.

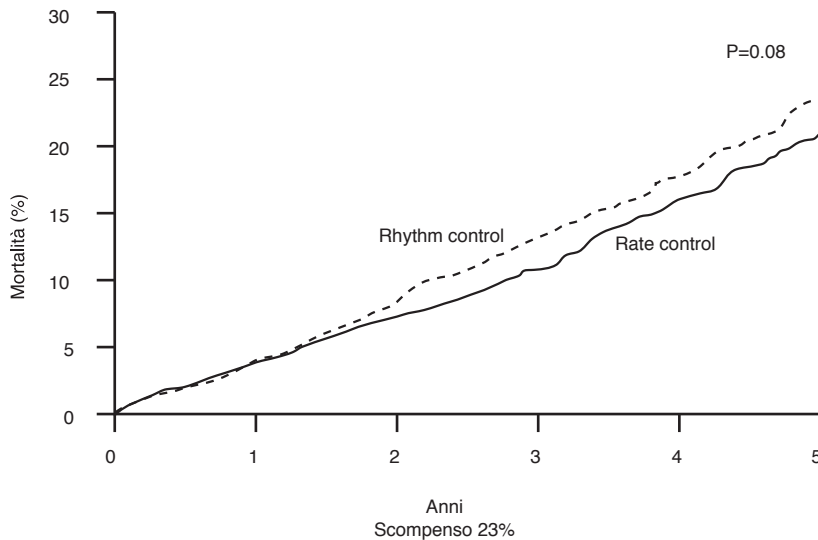


Fig. 1. Risultati dello studio AFFIRM. Le due curve si riferiscono alla mortalità delle due strategie di controllo del ritmo e della frequenza. Come si può vedere, non c'è differenza.

Lo studio RACE II: impostazione del trial

Il RACE II¹⁵ è uno studio randomizzato condotto su 614 pazienti con fibrillazione atriale permanente assegnati a due bracci. Un braccio (S) ha avuto come obiettivo il raggiungimento di un controllo stretto della frequenza (<80/min a riposo e <110/min durante sforzo moderato, come suggerito dalle linee guida) e l'altro braccio (L) un controllo più blando ("lenient") della frequenza con target <110/min a riposo.

La frequenza cardiaca basale e quella raggiunta con gli interventi farmacologici è stata valutata con l'ECG a 12 derivazioni dopo due-tre minuti di riposo in posizione supina, cioè come viene fatto normalmente durante una qualsiasi visita di controllo.

In condizioni basali i due gruppi erano omogenei. Essi erano costituiti da pazienti con una frequenza basale media intorno a 96/min, con classe NYHA 1 o 2 nel 95% dei casi, con una FE media del 52% (solo il 15% aveva una FE <40%). Circa il 90% infine usava già al momento dell'arruolamento farmaci dromotropi negativi da soli o in combinazione.

I pazienti furono seguiti in follow up con un minimo di 2 anni e un massimo di tre.

L'end point primario fu la combinazione di morte cardiovascolare, ricovero per scompenso, stroke, tromboembolia, emorragia, aritmie maligne.

Studio RACE II: i risultati

L'end point di frequenza è stato raggiunto nel 67% del braccio S (strict) e nel 98% del braccio L (lenient). Nel braccio S la frequenza media raggiun-

ta è stata 76/min e nel braccio L è stata 98/min.

I pazienti del gruppo S rispetto al gruppo L usarono dosi più elevate di beta-bloccanti e più spesso ricorsero ad un'associazione tra beta-bloccanti e altri farmaci dromotropi negativi (69% vs 30%).

Durante il follow up non ci sono state differenze nell'end point combinato (14.9% vs 12.9%) (fig. 2). Non si sono registrate differenze neppure nelle singole componenti dell'end point e in particolare nella mortalità (3.9% vs 2.9%) e nello scompenso (4.1% vs 3.8%).

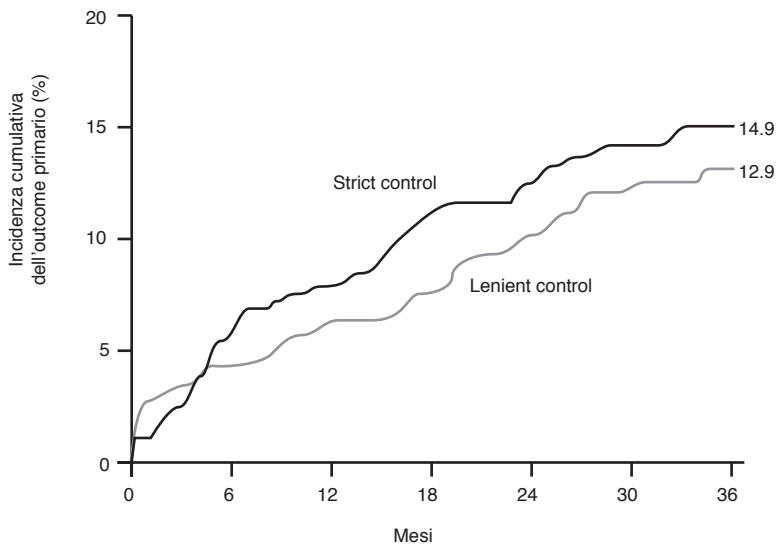
I sintomi legati alla fibrillazione atriale (cardiopalmo, dispnea, astenia) persistero in misura simile nei due gruppi (circa 40%).

Complicanze secondarie (sincope, impianto di PM per bradicardia) furono simili nei due gruppi.

Per raggiungere il target di frequenza i pazienti del gruppo S eseguirono 684 visite contro le 75 del gruppo L. Inoltre, circa un terzo del gruppo S non ha raggiunto la frequenza cardiaca desiderata.

Studio RACE II: commento

I risultati dello studio RACE II erano stati in qualche modo anticipati da precedenti studi post-hoc dell'AFFIRM⁷ e del RACE⁸. Lo studio RACE II¹⁵, uno studio controllato e randomizzato, ha portato a delle conclusioni in linea con questi studi.



N. a rischio							
Strict control	303	282	273	262	246	212	131
Lenient control	310	298	290	285	255	218	138

Fig. 2. Risultati dello studio RACE II, in riferimento all'end point combinato primario (morte, scompenso, stroke, emorragia). Nel confronto tra controllo "strict" e "lenient" della frequenza ventricolare, non c'è differenza.

Da tali dati emerge che nella fibrillazione atriale permanente, una volta sposata la strategia del controllo della frequenza, non è necessario accanirsi con i farmaci per raggiungere frequenze troppo basse, ma è sufficiente “accontentarsi” di mantenere la frequenza cardiaca basale <110/min, perché i risultati sono gli stessi. Oltre a tutto dal punto di vista pratico, l’impegno è meno dispendioso perché richiede molto meno controlli clinici.

Questi risultati possono sembrare sorprendenti perché si ritiene comunemente, sulla base di numerose evidenze, che una frequenza ventricolare elevata aumenti il consumo miocardico di ossigeno, favorisca lo scompenso cardiaco e, almeno in alcune cardiopatie come la cardiopatia ischemica, aumenti la mortalità^{16,17}.

Il problema è stabilire il livello cui collocare una frequenza elevata e di inserire questo elemento nel contesto clinico.

La popolazione dello studio RACE II¹⁵ era composta in partenza da pazienti poco compromessi dal punto di vista funzionale e con una frequenza cardiaca media basale vicina a 100/min. Il che significa lontano dall’optimum suggerito dalle linee guida ma non particolarmente elevata. Evidentemente in questa casistica furono esclusi in partenza, o almeno rappresentati in piccola parte, i pazienti con tachicardiomiopia manifesta, con scompenso cardiaco e quelli con alte frequenze ventricolari (>110/min) non controllate dalla terapia.

Pertanto le conclusioni non possono essere trasferite a questi ultimi pazienti ma limitate alla tipologia di quelli appartenenti allo studio.

Inoltre gli end point dello studio sono stati valutati a 3 anni di distanza e non possiamo quindi estrapolarli per follow up più prolungati.

Conclusioni

Lo studio RACE II¹⁵ porta alla ribalta il concetto che in soggetti con fibrillazione atriale permanente, poco compromessi dal punto di vista funzionale, è sufficiente mantenere la frequenza cardiaca basale <110/min senza dover necessariamente perseguire i limiti suggeriti dalle vecchie linee guida (<80/min a riposo e <110/min durante sforzo moderato). I risultati clinici infatti non cambiano. Per di più esiste il vantaggio di un minor impegno economico (meno visite di controllo), con la possibilità di raggiungere lo scopo virtualmente in tutti i pazienti, contro i 2/3 della strategia “strict rate control”.

Tali conclusioni non possono essere estese a pazienti con tachicardiomiopia dimostrata o con scompenso cardiaco o con segni di ischemia.

I pazienti, inoltre, vanno monitorizzati negli anni con valutazioni cliniche seriate per escludere un possibile deterioramento della funzione ventricolare.

Lo studio, infine, non esclude altri tipi di terapia della fibrillazione atriale (“pace and ablate” o ablazione del substrato) in quanto circa il 40% durante il follow up ha continuato a lamentare sintomi legati all’aritmia a prescindere dal livello di controllo della frequenza raggiunto. Pertanto se l’obiettivo clinico non è la morbilità e la mortalità, ma il miglioramento della qualità della vita, queste ultime possono essere una soluzione al problema.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al.* Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28:2803-17
- 2) *Knecht S, Oelschlager C, Duning T, et al.* Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29 2125-32
- 3) *Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M.* Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31:967-975
- 4) *Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al.* Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:2422-34
- 5) *Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al.* The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11:423-434
- 6) *S. Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ.* A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113:359-364
- 7) *AFFIRM Investigators.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-33
- 8) *Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-40
- 9) *Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, and the STAF Investigators.* Randomized trial of rate-control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1690-96
- 10) *Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P.* Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126:476-486
- 11) *Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, et al.* Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667-77
- 12) *Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al.* Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010 Feb 1; 3(1):32-8
- 13) *Wood MA, Brow-Mahoney C, Kay GN, et al.* Clinical outcome after ablation and pacing for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000; 101:1138-44
- 14) *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). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:146-246
- 15) *Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al.* Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1363-73
- 16) *Pedersen OD, Sondergaard P, Nielsen T et al.* Atrial fibrillation, ischemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27:2866-70
- 17) *Berton G, Cordiano R, Cucchini F et al.* Atrial fibrillation during acute myocardial infarction: association with all-cause mortality and sudden death after 7-year of follow up. *Int J Clin Pract* 2009; 63:712-721