

Lo studio RACE II

Marcello Disertori¹, Paolo Alboni²

¹Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento, ²Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Cento (FE)

(G Ital Cardiol 2010; 11 (11): 795-799)

Background. Il controllo della frequenza è spesso la terapia di scelta nella fibrillazione atriale. Le linee guida raccomandano uno stretto controllo della frequenza, sebbene manchino dati clinici a supporto di tale indicazione. Scopo dello studio è stato valutare se una strategia di controllo moderato della frequenza sia non inferiore a un controllo stretto della frequenza nel prevenire la mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti con fibrillazione atriale permanente.

Metodi. Sono stati randomizzati 614 pazienti con fibrillazione atriale permanente ad una strategia di controllo moderato della frequenza (frequenza cardiaca a riposo <110 b/min) o di controllo stretto della frequenza (frequenza cardiaca a riposo <80 b/min e durante sforzo moderato <110 b/min). L'outcome primario era costituito da un composito di morte per cause cardiovascolari, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o ictus, embolia sistemica, emorragie ed eventi aritmici gravi. La durata del follow-up è stata da un minimo di 2 anni ad un massimo di 3 anni.

Risultati. L'incidenza cumulativa stimata a 3 anni dell'outcome primario è risultata del 12.9% nel gruppo con controllo moderato della frequenza e del 14.9% nel gruppo con controllo stretto della frequenza, con una differenza assoluta di -2.0 punti percentuali rispetto al gruppo con controllo moderato (intervallo di confidenza al 90% -7.6-3.5; p <0.001 per il margine prespecificato di non inferiorità). L'incidenza delle componenti dell'outcome primario è stata simile in entrambi i gruppi. Un maggior numero di pazienti del gruppo con controllo moderato ha raggiunto la frequenza cardiaca target (304 [97.7%] vs 203 [67.0%] nel gruppo con controllo stretto; p <0.001) con un numero inferiore di visite complessive (75 [mediana 0] vs 684 [mediana 2]; p <0.001). L'occorrenza della sintomatologia e di eventi avversi è stata simile nei due gruppi.

Conclusioni. Nei pazienti con fibrillazione atriale permanente, il controllo moderato della frequenza è risultato altrettanto efficace del controllo stretto della frequenza e più facile da conseguire. [N Engl J Med 2010; 362: 1363-73]

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Disertori

Cardiologia
Ospedale S. Chiara
Largo Medaglie d'Oro
38122 Trento

E-mail:
marcello.disertori@
apss.tn.it

Dr. Paolo Alboni

Divisione di Cardiologia
Ospedale Civile
Via Vicini, 2
44042 Cento (FE)

E-mail:
p.alboni@ausl.fe.it

Il punto di vista di Marcello Disertori

Il trattamento della fibrillazione atriale (FA) si prefigge di migliorare i sintomi, ridurre la mortalità e la morbilità (incidenza di ictus e scompenso cardiaco). Quale sia il miglior approccio per ottenere questi risultati è ancora oggetto di discussione, e probabilmente è differente da caso a caso.

Negli ultimi anni sono stati condotti vari trial di confronto tra due strategie terapeutiche: ripristino del ritmo sinusale e suo mantenimento (controllo del ritmo) vs la cronicizzazione della FA con solo controllo della risposta ventricolare (controllo della frequenza)¹⁻³. I risultati non hanno evidenziato una significativa superiorità di un trattamento rispetto all'altro in termini di mortalità e morbilità. Nell'AFFIRM tuttavia, in una successiva analisi retrospettiva⁴, è stato possibile rilevare che la presenza di ritmo sinusale era associata ad una significativa riduzione del rischio di mortalità, mentre l'uso di farmaci antiaritmici aveva un effetto opposto. Nell'insieme i dati a nostra disposizione indicano che, con gli attuali mezzi terapeutici, la

strategia di controllo della frequenza non è probabilmente inferiore a quella del controllo del ritmo per quanto riguarda mortalità e morbilità, e deve quindi essere presa in considerazione nell'ambito delle scelte terapeutiche.

Molto più complesso è il problema per quanto riguarda i sintomi. La FA non trattata si accompagna spesso ad un corteo sintomatologico (cardiopalmo, dispnea, astenia, sincope, dolore toracico) a volte molto importante⁵. In altri casi la FA è asintomatica o alterna episodi sintomatici ad altri asintomatici. La definizione dell'impatto dei sintomi e della compromissione della qualità di vita è complessa e spesso i trial non sono tra loro confrontabili. Recentemente è stata proposta⁶ una scala (CCS-SAF) che dovrebbe aiutare in questa valutazione. Questa scala di valutazione dimostra, ad esempio, come non sempre la frequenza e la durata delle recidive siano collegate con la compromissione della qualità di vita del paziente. Inoltre, anche pazienti senza recidive aritmiche possono avere sintomi legati ai farmaci impiegati con conseguente compromissione della qualità di vita.

In vari trial di confronto tra controllo del ritmo vs controllo della frequenza^{1,2}, entrambe le terapie determinano una riduzione dei sintomi, ma senza una netta superiorità dell'una rispetto all'altra. In altri studi però^{7,8} il ripristino del ritmo sinusale ed il suo mantenimento si accompagnano ad un miglioramento significativo dei sintomi e della tolleranza allo sforzo.

Nelle recenti linee guida dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo sul trattamento della FA⁹ viene sempre consigliato almeno un tentativo di ripristino del ritmo sinusale. Nel caso si sia invece optato per la strategia di solo controllo della frequenza viene indicato un controllo stretto della frequenza cardiaca (FC) nell'ipotesi di ridurre al massimo i sintomi e ridurre la mortalità e la morbilità; le raccomandazioni sono simili anche nelle linee guida internazionali¹⁰.

Le motivazioni per il controllo stretto della FC sono prevalentemente teoriche legate al tentativo di compensare la mancanza del contributo atriale, di permettere il riempimento diastolico e di evitare la cardiomiopatia tachicorrelata¹¹.

Le analisi *post-hoc* dell'AFFIRM¹² e del RACE¹³ avevano già messo in discussione l'utilità del controllo stretto della FC. Ora lo studio prospettico randomizzato RACE II di Van Gelder et al.¹⁴ dà una risposta affidabile, e clinicamente molto importante, a questo quesito. Nel RACE II vengono confrontate, in 614 pazienti, due strategie di controllo della FC in FA cronica: un controllo stretto della FC (secondo precedenti linee guida^{9,10}) caratterizzato da una FC a riposo <80 b/min ed una FC durante sforzo moderato <110 b/min, vs un controllo moderato della FC caratterizzato da una FC a riposo <110 b/min.

Lo studio non ha evidenziato una superiorità del controllo stretto rispetto al controllo moderato della FC nei riguardi delle complicanze tromboemboliche, delle emorragie, della mortalità e anche dello scompenso cardiaco.

Anche per quanto riguarda i sintomi non sembra che vi siano differenze tra le due differenti modalità di controllo della FC. La scarsa presenza del sintomo cardiopalmo, che è la principale causa di accesso al Pronto Soccorso per FA⁵, può essere spiegata con la cronicità dell'aritmia e con il fatto che quasi tutti i pazienti erano già in trattamento al momento della randomizzazione. Va tuttavia segnalato come ben il 45% dei pazienti, in entrambi i gruppi, restassero sintomatici alla fine dello studio. Questo non è certo un risultato ottimale nel trattamento della FA, forse in parte legato anche all'uso prevalente di betabloccanti rispetto ai calcioantagonisti. Mentre i betabloccanti riducono la FC ma non aumentano la tolleranza allo sforzo, i calcioantagonisti hanno entrambi gli effetti¹⁵. Probabilmente in questi casi dovrebbe essere rivalutata l'opzione di controllo del ritmo, con almeno un tentativo di cardioversione a ritmo sinusale e successivo trattamento con farmaci antiaritmici o anche con ablazione transcateretere.

Raggiungere il controllo stretto della FC è spesso difficile e richiede molti farmaci che possono avere effetti collaterali. Quello che è estremamente importante in questo studio è la dimostrazione che il *target* di controllo della FC era raggiungibile nel 97% dei casi randomizzati al controllo moderato rispetto al solo 67% di quelli randomizzati al controllo stretto della FC. E ciò avveniva impiegando meno farmaci: il betabloccante da solo era sufficiente nel 40%

dei casi vs il 20% e la combinazione di più farmaci attivi sul nodo atrioventricolare era necessaria solo nel 30% dei casi con controllo moderato rispetto ad un 69% nel gruppo con controllo stretto. Anche le posologie necessarie dei farmaci erano nettamente più basse: betabloccanti (metoprololo equivalenti) alla posologia di 120 ± 78 vs 162 ± 85 mg; verapamil 166 ± 60 vs 217 ± 97 mg, rispettivamente nei due gruppi. Considerando che gli effetti collaterali da farmaci erano responsabili del mancato raggiungimento del *target* di FC nel 25% del gruppo con controllo stretto, risulta ancora più importante la possibilità di ridurre drasticamente la terapia per raggiungere il *target* di FC nel gruppo con controllo moderato.

Stupisce invece il basso ricorso all'impianto di un pacemaker per il controllo delle eccessive bradicardizzazioni in questi pazienti. Rispetto al 7.3% dell'AFFIRM¹² in un follow-up di 3.5 anni, nel RACE II viene riportata una percentuale dell'1.4% nel gruppo con controllo stretto e dello 0.8% nel gruppo con controllo moderato della FC, in un follow-up di 3 anni. Come segnalato dagli stessi autori ciò potrebbe essere legato ad una differente valutazione delle indicazioni e ad una casistica con pazienti non molto compromessi. In ogni caso, a nostro avviso, dovrebbe essere mantenuta la registrazione Holter anche nel gruppo con controllo moderato della FC, per valutare le oscillazioni circadiane della FC e il tono simpato-vagale.

Rimane infine aperto il problema dello scompenso cardiaco e della cardiomiopatia tachicorrelata¹¹ che non sembrano influenzate negativamente da un controllo non stretto della FC. Nello studio tutti i pazienti all'arruolamento erano clinicamente stabili; ciò, oltre ad un follow-up non particolarmente lungo, potrebbe aver sottostimato questo problema considerando che la FA è una patologia evolutiva. Anche dopo ablazione efficace a distanza di anni ricompaiono le aritmie¹⁶. Il problema dovrà essere ripreso in ulteriori studi.

In conclusione lo studio RACE II rivoluziona il nostro approccio alla FA rendendo molto più semplice l'opzione di controllo della frequenza, opzione che deve essere scelta, in tempi più o meno lunghi, in un gran numero di pazienti. Anche da un punto di vista economico la possibilità di un controllo moderato della FC offre una serie di vantaggi legati al minor numero di esami, di visite e di ricoveri.

Bibliografia

1. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al; AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
2. Van Gelder IC, Hagens VE, Basker HA, et al; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-40.
3. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-77.
4. 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.

5. Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al; FIRE Investigators. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian REgistry (FIRE). *Ital Heart J* 2004; 5: 205-13.
6. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 218-24.
7. Dorian P, Paquette M, Newman D, et al. Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2002; 143: 984-90.
8. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al; SAFE-T Investigators. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 721-30.
9. Disertori M, Alboni P, Botto G, et al. Linee guida AIAC per il trattamento della fibrillazione atriale (FA). *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione* 2006; 9: 1-70.
10. Fuster V, Ryden 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. *Circulation* 2006; 114: e257-e354.
11. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009; 119: 2516-25.
12. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, et al; AFFIRM Investigators. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1247-53.
13. Groenveld HF, Crijns HJ, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC; RACE Investigators. Does intensity of rate control influence outcome in persistent atrial fibrillation? Data of the RACE study. *Am Heart J* 2009; 158: 785-91.
14. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-73.
15. Boriani G, Biffi M, Diemberger I, Martignani C, Branzi A. Rate control in atrial fibrillation: choice of treatment and assessment of efficacy. *Drugs* 2003; 63: 1489-509.
16. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation: a 6-year multicenter experience. *Europace* 2010; 12: 181-7.

Il punto di vista di Paolo Alboni

Nella pratica clinica valutiamo pressoché quotidianamente che nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) permanente e frequenza cardiaca (FC) elevata, sintomatici per cardiopalmo tachicardico e/o dispnea da sforzo, un rallentamento della FC, utilizzando farmaci quali i betabloccanti, i calcioantagonisti e la digitale, induce nella gran parte dei casi un miglioramento dei sintomi ed una maggior tolleranza allo sforzo. Nella pratica clinica per il controllo della FC ci si avvale prevalentemente dei dati anamnestici (sintomi riferiti dal paziente) e dell'ECG standard. Nella maggior

parte dei Centri, esami quali il test da sforzo e l'Holter vengono eseguiti soltanto in casi selezionati; il primo, quando il paziente riferisce cardiopalmo soltanto durante attività fisica ed il secondo quando si sospetta in alcuni momenti della giornata una FC eccessivamente alta o bassa. L'esperienza clinica insegna inoltre che nei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco con FA permanente ad elevata FC ben difficilmente si riesce a recuperare uno stato di compenso cardiocircolatorio con i diuretici se non viene ridotta in modo consistente la FC.

La FC ideale nei pazienti con FA permanente non è nota e verosimilmente è diversa da soggetto a soggetto. Nelle linee guida internazionali¹ viene consigliata, sulla base del buon senso clinico e dei pochi dati disponibili, in realtà non conclusivi, una FC <80 b/min a riposo e <110 b/min durante sforzo di moderata entità. Fino ad ora sono stati condotti pochi studi in pazienti con FA permanente per valutare l'impatto del controllo della FC sui sintomi e sugli eventi cardiovascolari; si tratta inoltre di trial con casistiche modeste o di analisi *post-hoc* che non consentono conclusioni definitive²⁻¹¹. I risultati di questi studi suggeriscono che un buon controllo della FC non sembra incidere su endpoint "hard" quali la mortalità totale, la mortalità cardiovascolare e l'infarto miocardico; ciò non sorprende essendo il follow-up relativamente breve (1-3 anni). Sull'effetto della riduzione della FC sui sintomi e sull'incidenza di scompenso cardiaco i risultati sono invece contrastanti; in alcuni studi è emerso un miglioramento dei sintomi ed una diminuita incidenza di episodi di scompenso^{2-4,6}, mentre in altri un buon controllo della FC non ha inciso significativamente sulla qualità di vita e sull'incidenza dello scompenso^{8,9,11}. D'altra parte i risultati dipendono anche dall'approccio metodologico; se si indaga la correlazione fra FC e sintomi, questa non può essere buona da un punto di vista statistico in quanto i sintomi non dipendono soltanto dai valori della FC ma dalla gravità della cardiopatia di fondo.

Molto recentemente è stato pubblicato un grosso trial, il RACE II¹², nel quale sono stati indagati gli effetti di un buon controllo della FC in pazienti con FA permanente. Oltre 600 pazienti sono stati randomizzati ad un controllo solo lieve della FC, a valori <110 b/min a riposo ("gruppo lenient") e ad un controllo più marcato a valori <80 b/min a riposo e <110 b/min durante test da sforzo di moderata entità ("gruppo strict"). Il risultato dello studio è stato negativo nel senso che un "controllo lenient" non è emerso inferiore ad un "controllo strict" per un follow-up di ~2.5 anni. Quando i risultati di un trial contrastano con quelli di un'impressione clinica consolidata, che non rappresenta certamente un *gold standard*, ma che non può essere ignorata, occorre analizzare attentamente l'impostazione ed i risultati del trial; alcuni aspetti sembrano meritare attenzione.

Per indagare una possibile differenza fra un trattamento "lenient" ed uno "strict" è stato utilizzato nello studio RACE II un endpoint composito che includeva la mortalità cardiovascolare, i ricoveri ospedalieri, lo scompenso cardiaco, l'ictus, le embolie sistemiche, le emorragie e le gravi aritmie. Endpoint secondari includevano i singoli componenti dell'endpoint primario ed i sintomi. L'endpoint primario mostrava la stessa incidenza nei due gruppi durante il periodo di osservazione ed anche i sintomi non differivano significativamente. La composizione dell'endpoint pri-

mario lascia perplessi in quanto non appaiono esservi concreti presupposti affinché eventi quali l'ictus, l'embolia sistemica e le emorragie presentino una diversa incidenza con un controllo più o meno marcato della FC. Non sono a conoscenza di alcuno studio condotto in pazienti con FA permanente nel quale una variazione della FC rappresenti un predittore indipendente di tali eventi. Di conseguenza, se alcuni componenti di un endpoint composito non presentano validi presupposti per diversificare in termini di incidenza è più difficile che il raggiungimento dell'endpoint primario sia diverso nei due gruppi.

Il risultato più sorprendente dello studio RACE II e che più contrasta con l'impressione clinica è che con un buon controllo della FC non è stato osservato né un miglioramento dei sintomi né una ridotta incidenza di scompenso cardiaco. In realtà sintomi quali il cardiopalmo tachicardico sono stati indagati in termini dicotomici (presente/assente) e non in termini quantitativi utilizzando un apposito questionario. A tal proposito l'esperienza clinica insegna che un buon controllo della FC riduce tali sintomi ma raramente li abolisce, ma anche una sola riduzione di questi rappresenta un risultato clinico accettabile. Un altro aspetto che merita attenzione è che soltanto un terzo della casistica è rappresentato da pazienti di sesso femminile ed è emerso in diversi studi che le donne con FA avvertono il cardiopalmo tachicardico in modo molto più fastidioso rispetto agli uomini. Una prevalenza più equilibrata dei due sessi nello studio avrebbe potuto comportare risultati diversi. L'incidenza di scompenso cardiaco durante il follow-up non differiva fra i due gruppi, ma lo studio non aveva la potenza per indagare un'eventuale differenza nell'incidenza di tale evento. Va segnalato tuttavia che non è emerso neppure un *trend* e questo risultato potrebbe essere veritiero pur in assenza di una casistica adeguata. A tal proposito, i fattori che condizionano la comparsa dello scompenso cardiaco in soggetti con cardiopatia sono molteplici ed il solo "buon controllo" della FC potrebbe non essere sufficiente a ridurre statisticamente l'incidenza di tale complicanza.

Dopo la titolazione dei farmaci che rallentano la conduzione nel nodo atrioventricolare la FC media era 93 b/min nel "gruppo lenient" e 76 b/min nel "gruppo strict", mentre dopo 1 anno di trattamento la FC media era 85 b/min nel primo gruppo e 75 b/min nel secondo. Gli autori non discutono tale comportamento della FC nei due gruppi durante il follow-up, ma una spiegazione appare possibile dalla lettura del protocollo di studio¹³. Infatti gli sperimentatori erano autorizzati a rallentare maggiormente la FC nel "gruppo lenient" qualora i pazienti fossero sintomatici per cardiopalmo tachicardico. Una differenza di ~10 b/min non è irrisoria ma non appare tale da indurre una diversa incidenza di eventi "hard" per un follow-up di soli 2 anni. In sostanza, il controllo della FC nel "gruppo lenient" è stato più "strict" rispetto ai valori predefiniti nel protocollo.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti ricoverati per scompenso cardiaco con FA e FC elevata¹³ e sappiamo bene, come sopra riferito, che in tali soggetti è fondamentale un buon rallentamento della FC al fine di ripristinare uno stato di compenso.

È noto che una dilatazione del ventricolo sinistro, con o senza scompenso cardiaco, in soggetti con FA ad elevata

FC può essere espressione di una tachicardiomiopatia, che richiede da un punto di vista terapeutico un buon controllo della FC. Non viene riportato dagli autori in quanti pazienti tale tipo di miocardiopatia sia stata per lo meno sospettata.

È stato ampiamente dimostrato in soggetti in ritmo sinusale che una FC elevata rappresenta nel lungo periodo (almeno un decennio) un fattore di rischio di eventi cardiovascolari. L'impatto prognostico della FC non è stato indagato, a mia conoscenza, nei pazienti con FA cronica, ma è altamente probabile che tale impatto sia lo stesso. Lo studio RACE II non dà una risposta a questo quesito per la breve durata del follow-up.

In conclusione, lo studio RACE II offre alcuni elementi utili nella pratica clinica suggerendo che il test da sforzo non appare indicato di routine nei pazienti con FA permanente per il controllo della FC. I risultati di questo studio suggeriscono inoltre che, facendo riferimento per lo meno a tempi medi di osservazione, non dobbiamo accanirci più di tanto per ottenere una FC media <80 b/min; se per esempio il raggiungimento di tale *target* comporta la comparsa di pause cardiache e di sintomi da bradiaritmia che richiedano l'impianto di un pacemaker, appare più opportuno ridurre la dose dei farmaci ad azione sul nodo atrioventricolare, soprassedendo all'impianto del dispositivo. Tuttavia i risultati dello studio RACE II non autorizzano a concludere che il controllo della FC non è utile; infatti una FC media di 85 b/min in soggetti con FA permanente ("gruppo lenient") non è un cattivo risultato clinico ed è inferiore al *target* definito nel protocollo di studio. Questo trial non chiarisce neppure quale sia la FC ideale nei pazienti con FA permanente; finché non sarà chiarito l'impatto prognostico della FC nel lungo periodo, quanto riportato dalle linee guida¹ e cioè una FC media a riposo <80 b/min appare ancora un *target* ragionevole.

Bibliografia

1. Fuster V, Ryden 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 of 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. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e149-e246.
2. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1570-3.
3. Heinz G, Siostrzonek P, Kreiner G, Gossinger H. Improvement in left ventricular systolic function after successful radiofrequency His bundle ablation for drug refractory, chronic atrial fibrillation and recurrent atrial flutter. *Am J Cardiol* 1992; 69: 489-92.
4. Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G, et al. Impact on ventricular function and quality of life of transcatheter ablation of the atrioventricular junction in chronic atrial fibrillation with a normal ventricular response. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1431-3.
5. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.

6. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1944-51.
7. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, et al; AFFIRM Investigators. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1247-53.
8. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J* 2006; 152: 1097-103.
9. Rienstra M, Van Gelder IC, Van den Berg MP, Boomsma F, Hillegge HL, Van Veldhuisen DJ. A comparison of low versus high heart rate in patients with atrial fibrillation and advanced chronic heart failure: effects on clinical profile, neurohormones and survival. *Int J Cardiol* 2006; 109: 95-100.
10. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al; RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006; 8: 935-42.
11. Groenveld HF, Crijns HJ, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC; RACE Investigators. Does intensity of rate control influence outcome in persistent atrial fibrillation? Data of the RACE study. *Am Heart J* 2009; 158: 785-91.
12. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-73.
13. Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Rate Control Efficacy in permanent atrial fibrillation: a comparison between lenient versus strict rate control in patients with and without heart failure. Background, aims, and design of RACE II. *Am Heart J* 2006; 152: 420-6.