

Opinione

Studio AFFIRM: è tutto oro quello che luccica?

Marcello Chimienti

Sezione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Ematologiche, Pneumologiche, Cardiovascolari Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Pavia e Centro Studi Aritmie, Policlinico di Monza, Monza (MI)

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (9): 771-773)

© 2003 CEPI Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle degli Editors dell'Italian Heart Journal.

Ricevuto il 3 settembre 2003; accettato il 5 settembre 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Chimienti

Centro Studi Aritmie
Policlinico di Monza
Via Amati, 111
20052 Monza (MI)
E-mail:
marcellochimienti@libero.it

Sono stati pubblicati nel dicembre 2002, dopo lunga attesa, i risultati dello studio AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)¹, che si propone di confrontare due opposte strategie terapeutiche della fibrillazione atriale: è meglio, in termini di mortalità e morbilità, perseguire il ritmo sinusale con cardioversioni elettriche e l'ausilio di farmaci antiaritmici (strategia del "controllo del ritmo") o limitarsi a mantenere la fibrillazione atriale in modo permanente, controllandone la frequenza con farmaci o terapie non farmacologiche (strategia del "controllo della frequenza")?

L'importanza dell'annoso dilemma, che attanaglia tutti i cardiologi nella pratica clinica, ha creato una enorme cassa di risonanza allo studio in oggetto: molto è stato detto in tutti i recenti congressi e molto è stato scritto in termini di commento. Anche l'*Italian Heart Journal Supplement* ha recentemente pubblicato un commento editoriale di Alessandro Capucci², che conclude con corrette considerazioni di strategia clinica, soprattutto in merito alla necessità di prolungare il trattamento anticoagulante anche nei pazienti apparentemente convertiti a ritmo sinusale.

Gli autori dello studio (e con essi la maggioranza dei cardiologi che lo hanno commentato) concludono che, sulla base dei dati statistici, la strategia del controllo del ritmo non offre vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto alla strategia del controllo della frequenza e che esistono potenziali vantaggi (quali un minor rischio di effetti avversi farmacologici) con la strategia del controllo della frequenza.

A mio giudizio è stata data allo studio un'eccessiva rilevanza, attribuendo ad esso valori clinici che forse non merita: se scrivo queste note, è solo perché temo che una let-

tura affrettata dello studio possa spingere il cardiologo a comportamenti clinici non giustificati. Troppe volte ho sentito frasi del tipo: "Se lo studio AFFIRM ha dimostrato che le due strategie terapeutiche sono uguali, perché dovrei darmi da fare per mantenere il ritmo sinusale?". Ritengo invece che lo studio AFFIRM presenti alcuni limiti metodologici che già da soli possono inficiare l'interpretazione dei risultati, rendendoli insufficienti a trarre conclusioni di ordine clinico.

Lo studio AFFIRM in breve

Studio multicentrico, randomizzato, che confronta le due suddette strategie terapeutiche (controllo del ritmo e controllo della frequenza) in pazienti con fibrillazione atriale e alto rischio di ictus o morte. Endpoint primario: mortalità. Endpoint secondario composito: l'insieme di morte, ictus o encefalopatia debilitante, sanguinamenti maggiori e arresto cardiaco.

Sono stati arruolati 4060 pazienti di età > 65 anni, o anche inferiore purché affetti da altri fattori di rischio per ictus o morte (ipertensione, diabete, insufficienza cardiaca, pregressi attacchi ischemici transitori o accidenti cardiovascolari, atrio sinistro ≥ 50 mm, frazione di eiezione < 0.40). L'88% dei pazienti presentava una cardiopatia associata, il 65% un atrio sinistro di volume aumentato e il 26% una funzione ventricolare sinistra depressa. Il follow-up medio è stato di 3.5 anni, con un massimo di 5 anni. Ci furono 356 morti tra i pazienti assegnati al controllo del ritmo e 310 tra quelli randomizzati al controllo della frequenza (mortalità a 5 anni 26.7 e 25.9%, rispettivamente; hazard ratio 1.15, $p = 0.08$). Anche l'endpoint secondario composito è risultato simile nei due gruppi

($p = 0.33$), e così pure gli indici di qualità di vita. Unica differenza significativa tra i due gruppi è risultata la percentuale di pazienti che ha richiesto un ricovero ospedaliero (80% nei casi in controllo del ritmo contro 73% in quelli in controllo della frequenza, $p < 0.001$).

Sulla base di questi riscontri gli autori concludono che la strategia del controllo del ritmo non offre vantaggi rispetto al controllo della frequenza.

Studio AFFIRM

Limiti. Prima di porsi la domanda se lo studio abbia effettivamente dimostrato quello che si prefiggeva, vorrei soffermarmi su alcuni limiti metodologici, alcuni dei quali addirittura riconosciuti dagli autori stessi (Tab. I).

Selezione della casistica. Nella selezione della casistica vengono dichiaratamente esclusi pazienti con sintomatologia particolarmente grave, considerati inadatti al semplice controllo della frequenza. Si legge infatti nel testo: "Patients with frequent or severe symptoms might have been considered unsuitable for a rate-control strategy and therefore may not have been enrolled by some investigators". Come sarebbero stati i risultati se anche questo tipo di pazienti, che tollerano molto male l'aritmia, fossero stati inclusi? Probabilmente avrebbero risentito di un grande beneficio dalla terapia di controllo del ritmo (marcato miglioramento della qualità di vita) o sarebbero stati un fallimento della terapia di controllo della frequenza (finendo prima o poi alla terapia ablativa).

Un ulteriore limite insito nella selezione della casistica sta nell'alta percentuale di pazienti con "cardiopatia" (solo il 12.4% ne erano privi). È noto a tutti che in presenza di cardiopatia più o meno rilevante l'impiego dei farmaci antiaritmici della classe I deve essere particolarmente oculato, per il ben noto e imprevedibile effetto pro-aritmico. Nell'esperienza clinica quotidiana la presenza di una cardiopatia di rilievo (in particolare una sindrome ischemica o una cardiomiopatia) ha da tempo indotto il buon cardiologo a diffidare della profilassi antiaritmica, in favore di una più sicura terapia di controllo della frequenza, e questo ben prima di conoscere i risultati dello studio AFFIRM.

Vengono infine esclusi dal protocollo i pazienti più giovani (< 65 anni) privi dei noti fattori di rischio per

ictus o morte. Questo aspetto è di grande rilevanza clinica, se si tiene conto che i soggetti al di sotto dei 65 anni che vengono all'osservazione per fibrillazione atriale non sono pochi e sarebbe un grave errore estendere ad essi i risultati dell'AFFIRM. In questi pazienti, infatti, l'aspettativa di vita è maggiore e quindi più degli altri possono risentire delle conseguenze a lungo termine della fibrillazione atriale (leggi: ictus e peggioramento della funzione cardiaca). D'altra parte, l'analisi multivariata riportata nello studio mostra chiaramente che l'hazard ratio per la variabile "età < 65 anni" è in favore del controllo del ritmo; gli autori stessi commentano il rilievo in questo modo: "Moreover, the results probably cannot be generalized to younger patients without risk factors for stroke (i.e., patients with primary, or lone, atrial fibrillation), particularly those with paroxysmal atrial fibrillation".

Molti pazienti del gruppo controllo del ritmo sono stati trovati in ritmo sinusale. Gli autori asseriscono che molti casi, randomizzati alla terapia di controllo della frequenza, si presentavano inaspettatamente in ritmo sinusale alla visita di controllo; alla visita del quinto anno erano più di un terzo dell'intero gruppo (35%). Dal momento che la data della visita era del tutto casuale e che avveniva ogni 4 mesi, la statistica ci insegna che, ragionando per assurdo, con un ipotetico controllo giornaliero dell'ECG, gli autori avrebbero trovato o una percentuale di soggetti in ritmo sinusale di gran lunga superiore, o quello stesso numero di pazienti quotidianamente in ritmo sinusale. Gli autori commentano in questo modo: "The high prevalence of sinus rhythm may be due to the inclusion of patients with paroxysmal atrial fibrillation ...". È una grave ammissione di violazione di protocollo, che può già di per sé inficiare tutti i risultati: viene ammesso che nello studio erano verosimilmente stati inclusi anche pazienti che in realtà passavano la maggior parte del loro tempo in ritmo sinusale.

Alta incidenza di crossover tra i due gruppi. La prevalenza di ritmo sinusale nel gruppo controllo del ritmo è stata dell'82, 73 e 63%, rispettivamente dopo 1, 3 e 5 anni di follow-up. Il fatto che la percentuale di pazienti che resta in ritmo sinusale cali progressivamente con il tempo è assolutamente scontato e rientra nella storia naturale della malattia. La limitazione dello studio sta piuttosto nell'interpretazione critica di questo dato: dal momento che ogni paziente rimaneva legato alla strategia terapeutica assegnatagli al momento dell'arruolamento (sulla base dell'intention-to-treat), tutti i pazienti randomizzati alla strategia del controllo del ritmo che durante il follow-up ritornavano definitivamente in fibrillazione atriale ("crossover") rimanevano assegnati, con tutte le loro caratteristiche cliniche, al gruppo originario. Se per assurdo questo sottogruppo di pazienti presentasse complicanze di rilievo, queste ultime sarebbero attribuite alla strategia del controllo del ritmo anziché alla fibrillazione atriale stessa.

Tabella I. Limiti metodologici dello studio AFFIRM.

Selezione della casistica

Esclusione di pazienti con sintomi frequenti e gravi

Elevata prevalenza di cardiopatie associate

Esclusione di pazienti giovani senza fattori di rischio

Molti pazienti del gruppo controllo della frequenza sono stati trovati in ritmo sinusale

Alta incidenza di crossover tra i due gruppi

Influenza sui risultati della terapia non farmacologica (*ablate and pace*)

D'altro canto gli autori riportano che un altro consistente sottogruppo di pazienti, randomizzato alla strategia del controllo della frequenza (14.9% al quinto anno di follow-up), è passato nel corso dello studio alla strategia opposta. Il commento degli autori recita così: "Uncontrolled symptoms due to atrial fibrillation and congestive heart failure were the most common reasons for the initial crossover to rhythm control in this group". Questo dato, ancora una volta, contribuisce a togliere consistenza ai risultati: i pazienti più gravi del gruppo del controllo di frequenza ("sintomi incontrollabili e scompenso") sono passati al ritmo sinusale, ma i benefici clinici di questo crossover (leggi: migliore qualità di vita, eventuale minore mortalità e morbilità) rimangono attribuiti al gruppo originario. Se sommiamo le percentuali di crossover, possiamo dedurre che più della metà dei pazienti hanno concluso il follow-up nel gruppo non assegnato: che valore si può attribuire ai risultati?

Influenza della terapia non farmacologica ("ablate and pace"). Il protocollo dello studio AFFIRM prevedeva la possibilità, nel corso del follow-up, di effettuare una terapia non farmacologica (ablazione o modulazione della conduzione nodale, con o senza pacemaker) nei casi resistenti alla terapia farmacologica. L'esperienza clinica insegna che questa terapia viene solitamente lasciata come ultima scelta, non tanto perché i risultati non siano buoni (il recente studio AIRCRAFT³ ha confermato che la terapia non farmacologica non solo non peggiora la funzione cardiaca, ma migliora la qualità di vita), ma perché è una via senza ritorno e non è sempre bene accettata dal paziente. Nello studio AFFIRM la terapia ablativa è stata utilizzata nel 5.2% dei casi assegnati alla strategia del controllo di frequenza e chiaramente questo sottogruppo di pazienti ha contribuito a migliorare i risultati dell'intero gruppo.

Conclusioni avventate. Quanto sopra commentato già di per sé crea seri dubbi sul valore clinico dello studio. Le difficoltà nel gestire i dati così numerosi e l'impossibilità di evitare dei "bias" nell'analisi statistica derivano principalmente dalla complessa storia clinica di questa tipologia di pazienti. Tutti noi ben sappiamo quanto siano diversi tra loro i pazienti affetti da fibrillazione atriale, quanto sia difficile e spesso deludente la profilassi antiaritmica, quanto spesso accada di dover cambiare non solo il farmaco ma anche la strategia terapeutica nel corso degli anni. Tutto questo ci porta a comprendere le difficoltà incontrate dagli autori nel dover schematizzare in modo quantitativo i rilievi clinici e nel mediare variabili e comportamenti tutt'altro che discreti.

Quello che non mi sento di accettare sono invece le conclusioni tratte dagli autori e l'insegnamento che vogliono impartire. Lo studio si prefiggeva di confrontare due *strategie terapeutiche*, ma non ha alcuna dignità per confrontare i *risultati terapeutici* delle due strategie, che richiedono un follow-up molto più lungo e pa-

rametri clinici e strumentali diversi. In realtà si confondono i due concetti, che sono molto diversi tra loro.

Mi spiego meglio. Si legge e si sente dire: "Dal momento che il controllo del ritmo non è meglio del controllo della frequenza (ammettiamo che sia così, pur con tutte le suddette limitazioni), non conviene tentare di ripristinare il ritmo sinusale, in quanto per il paziente non cambia nulla". Lo stesso studio STAF, recentemente pubblicato⁴, che analogamente confronta le due strategie terapeutiche in 200 pazienti e che allo stesso modo dell'AFFIRM non dimostra differenza tra i due gruppi di pazienti in termini di mortalità e complicanze, conclude testualmente: "These data suggest that there was no benefit in attempting rhythm-control in this group of patients with a high risk of arrhythmia recurrence". Si dimenticano in questo modo le conseguenze negative della fibrillazione atriale sulla funzione cardiaca, sulla mortalità e sulla qualità di vita, ampiamente dimostrate da tempo⁵⁻⁷ e si vuole far credere a tutti i costi che rimanere in fibrillazione atriale (magari con un pacemaker e con un blocco atrioventricolare totale) sia la stessa cosa che stare in ritmo sinusale. A mio parere, invece, l'insegnamento clinico che si può ricevere dagli studi citati (unitamente ai vecchi studi epidemiologici sulla storia naturale della fibrillazione atriale) è che, quando non controindicata, andrebbe sempre tentata una profilassi antiaritmica, soprattutto nei soggetti più giovani, per evitare i danni futuri della fibrillazione atriale, ma che se anche la profilassi antiaritmica dovesse fallire, *questa strategia non comporta alcun rischio aggiuntivo per il paziente*. Una cosa è asserire che non c'è beneficio in una terapia, un'altra, ben diversa, è poter finalmente affermare che non c'è rischio né danno nell'intraprendere una terapia che ha il grande vantaggio di far vivere meglio i pazienti. Questo, a mio giudizio, è l'unico vero insegnamento dell'AFFIRM.

Bibliografia

1. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al, for the 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.
2. Capucci A. Ritmo, frequenza o più estesa ipocoagulazione: quale il nuovo messaggio? *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 251-2.
3. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1697-702.
4. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al, for the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-6.
5. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1039-45.
6. Luderitz B, Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1749-57.
7. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.