

*Giuseppe Trisolino – Spec. in Cardiologia, Segretario Regionale ANCE Emilia Romagna*

La fibrillazione atriale permanente (FA), con una prevalenza in rapido aumento in una popolazione che invecchia con comorbidità multiple, rappresenta una sfida importante dal punto di vista assistenziale. Aspetto fondamentale nell'approccio terapeutico della fibrillazione atriale permanente e insufficienza cardiaca (IC) è l'attenzione al "rate control" dell'aritmia. Un controllo inadeguato della frequenza cardiaca (FC) può peggiorare lo scompenso cardiaco e la combinazione di queste condizioni aumenta il rischio di ospedalizzazione e mortalità. (1) Tra i farmaci utilizzati per il controllo della risposta ventricolare della FA, la digossina è stata ampiamente usata per la sua azione parasimpatica essendo, però, che livelli sierici elevati di digossina sono associati a risultati peggiori rispetto al placebo. (2) Oggi tra i farmaci di prima linea per il "rate control" nella FA permanente e IC vi sono i beta-bloccanti, per l'esperienza acquisita in altre condizioni cardiovascolari e nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta. (3) Nella pratica clinica la digossina appare riservata ai pazienti che hanno un maggiore carico di comorbidità, che richiedono una terapia aggiuntiva o non sono in grado di tollerare i  $\beta$ -bloccanti, tutti fattori associati a un rischio più elevato di eventi avversi. Lo studio clinico randomizzato in aperto Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) (4) è stato progettato per confrontare la qualità della vita riportata dai pazienti di età > 60 anni, con FA permanente (senza programmi di ripristino a ritmo sinusale) e in classe NYHA  $\geq$  II, trattati, per il controllo della frequenza cardiaca, con digossina a basse dosi (media 161  $\mu$ g/die per ridurre il rischio di tossicità) o bisoprololo (media 3,2 mg/die). L'endpoint primario, nel RATE-AF, era la qualità della vita riportata dal paziente utilizzando il punteggio totale della componente fisica di 36 elementi (SF-36 PCS) a 6 mesi dopo la randomizzazione. L'SF-36 (5) è un questionario multidimensionale che permette di valutare lo stato di salute psicofisica articolandosi in 36 items. Nel RATE-AF vi erano, anche, 17 endpoint secondari (tra cui la frequenza cardiaca a riposo, la classificazione dei sintomi modificata dalla European Heart Rhythm Association [EHRA] (6) e il livello di peptide natriuretico pro-BNP [NT-proBNP]) a 6 mesi e, inoltre, 20 endpoint secondari a 12 mesi. Venivano, infine, rilevati eventuali eventi avversi. Sono stati analizzati i dati di 160 pazienti con età media di 76 anni 46% donne. Il 47% presentava sintomi riferibili alla classe 2b EHRA modificata e il 40% era in EHRA classe 3 modificata. Dall'analisi dei dati, a sei mesi non è emersa alcuna differenza significativa nell'outcome primario sulla qualità della vita (31,9 per digossina vs 29,7 per bisoprololo;  $p=0,28$  [intervallo da 0 a 100]). Dei 17 esiti secondari, a 6 mesi non sono state registrate differenze significative della frequenza cardiaca a riposo (76,9/min con digossina vs 74,8/min con bisoprololo;  $p=0,40$ ). A 12 mesi la FC a riposo è stata di 75,4/min nel gruppo digossina e 74,3/min nel gruppo bisoprololo. La classe EHRA modificata è risultata significativamente diversa tra i gruppi a 6 mesi; il 53% dei pazienti nel gruppo digossina ha riportato un miglioramento di 2 classi rispetto al 9% dei pazienti nel gruppo bisoprololo ( $p<0,001$ ). Inoltre, lo studio ha dimostrato che a 12 mesi, 8 risultati su 20, erano significativamente diversi (tutti a favore della digossina), con un livello mediano di NT-proBNP di 960 pg/mL nel gruppo digossina vs 1250 pg/mL gruppo bisoprololo ( $p=0,005$ ). Nel gruppo digossina il 6,8% ha richiesto un farmaco aggiuntivo per il controllo della frequenza cardiaca rispetto all'1,4% nel gruppo bisoprololo. Gli eventi avversi sono risultati meno comuni con digossina ( $p<0,001$ ). I dati del RATE-AF dimostrano che, nei pazienti di età pari o superiore a 60 anni con FA permanente e IC, non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nella qualità della vita a 6 e 12 mesi tra il trattamento con digossina o bisoprololo. Con la digossina vi è stato un migliore controllo dei sintomi, il che è coerente con un livello di NT-proBNP e un numero inferiore di eventi avversi. Le preoccupazioni riguardanti l'uso

della digossina, derivante dalla stretta finestra terapeutica e possibili interazioni farmacologiche, non sono apparse un problema con il basso dosaggio utilizzato nel RATE-AF. Questo studio ha diversi limiti rappresentati dal disegno in aperto, dalla non applicazione dei risultati ai pazienti con riduzione severa della LVEF o con FA incontrollata (il controllo della frequenza cardiaca acuta in questo setting di pazienti è spesso più impegnativo). In conclusione, nei pazienti con fibrillazione atriale permanente e IC, la digossina rispetto al beta-bloccante non è riuscita a migliorare le misurazioni della qualità della vita a 6 mesi, tuttavia, nonostante la mancanza di benefici sull'outcome primario, il glucoside digitalico ha migliorato alcune misure della qualità della vita a 12 mesi ed è stato associato a maggiori riduzioni nella classe NYHA e del peptide natriuretico con un minor numero di eventi avversi rispetto ai beta-bloccanti. Tuttavia questi risultati pur apparendo incoraggianti, non hanno un peso sufficiente a modificare le attuali linee guida per il controllo della frequenza cardiaca nella FA e IC.

### *Riferimenti*

- 1) Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J.* 2015;36(46):3250-3257
- 2) Adams Jr, KF et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 497-504
- 3) Kotecha D, Manzano L, Krum H, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of  $\beta$  blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ.* 2016;353:i1855
- 4) Kotecha D, Bunting KV, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020. Doi: 10.1001/jama.2020.23138
- 5) Kotecha D, Ahmed A, Calvert M, et al. Patient-reported outcomes for quality of life assessment in atrial fibrillation: a systematic review of measurement properties. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165790.
- 6) Gareth J. Wynn, Derick M. Todd et al The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification *EP Europace, Volume 16, Issue 7, July 2014, Pages 965-972,*