

Efficacia e sicurezza di Edoxaban e Warfarin in pazienti con fibrillazione atriale e arteriopatia periferica

Nei trial registrativi nell'ambito della fibrillazione atriale (FA) gli anticoagulanti orali diretti hanno conferito un rischio emorragico significativamente inferiore rispetto al warfarin. Tuttavia, questo beneficio è meno chiaro in concomitanza della presenza di arteriopatia periferica (PAD), come dimostrato da alcune sottoanalisi dei trial ROCKET-AF e ARISTOTLE. D'altra parte, l'associazione di una bassa dose di anticoagulante nei pazienti con PAD senza storia di FA si è dimostrata efficace e sicura (trial COMPASS e VOYAGER).

Per meglio indagare questo aspetto è stata eseguita una sottoanalisi del trial ENGAGE-AF TIMI 48, recentemente pubblicata. Il trial aveva randomizzato 21105 pazienti con FA a terapia con warfarin, edoxaban 60/30mg o edoxaban 30/15mg. Di questi, gli 841 affetti da PAD hanno mostrato un aumentato rischio di MACE (HR aggiustato 1.33, 95% CI 1.12–1.57, $p=0.001$) e morte cardiovascolare (HR aggiustato 1.49, 95%CI 1.21–1.83, $p<0.001$), senza differenze nell'incidenza di sanguinamenti maggiori. L'efficacia di edoxaban 60/30mg in termini di ictus/embozia sistemica (SSE) è stata confermata a prescindere dalla presenza di PAD (HR; PAD 1.16, 95% CI 0.42–3.20; no-PAD 0.86, 95% CI 0.74–1.02, p -interaction 0.57), così come la sicurezza per quanto riguarda gli eventi emorragici maggiori (PAD 0.96 95% CI 0.54–1.70; no-PAD 0.80. 95% CI 0.70–0.91, p -interaction 0.54). Edoxaban 30/15mg si è dimostrato inferiore in riferimento al rischio di SSE, con una eterogeneità significativa quando stratificato in base alla presenza di PAD (p -interaction 0.039).

Anche in questa analisi è stato confermato l'elevato rischio ischemico associato alla presenza di PAD (con un'incidenza di SSE quattro volte superiore rispetto alla restante popolazione); nonostante ciò, è stata confermata l'efficacia di edoxaban anche in questo sottogruppo, un primo dato confortante.

D'altra parte, era atteso un maggior rischio emorragico nel sottogruppo dei pazienti con PAD, anche considerando la quota significativamente superiore di pazienti in concomitante terapia antiaggregante. In realtà, tale eccesso di eventi non era più presente dopo correzione per altri fattori di rischio come età e funzione renale, con la conferma di maggior sicurezza di edoxaban 60/30mg rispetto a warfarin. Questo dato suggerisce come in relazione al rischio emorragico la presenza di PAD di per sé non costituisca un fattore di rischio, ma al contrario, proprio in virtù dell'elevato rischio ischemico caratterizzi un sottogruppo di pazienti che necessita di una adeguata anticoagulazione, anche se è necessario intervenire sui fattori modificabili per modulare il rischio di sanguinamento. A tal proposito un ultimo dato da sottolineare è l'aumentato rischio di eventi con il dosaggio di edoxaban 30/15 mg, a conferma della necessità di prescrivere il farmaco in accordo con i criteri registrativi. Infatti, a differenza dei trial COMPASS/VOYAGER, non dobbiamo dimenticare che ci troviamo di fronte a pazienti con FA con un elevato rischio ischemico, motivo per il quale una bassa inibizione del Fattore X è certamente insufficiente.

In conclusione, questa sottoanalisi conferma il vantaggio di edoxaban rispetto a warfarin nei pazienti con PAD, sottolineando come dosaggi ridotti del farmaco siano inadeguati nei pazienti con FA.

Marc P Bonaca, Elliott M Antman, Jonathan W Cunningham, Stephen D Wiviott, Sabina A Murphy, Jonathan L Halperin, Jeffrey I Weitz, Michael A Grosso, Hans J Lanz, Eugene Braunwald, Robert P Giugliano, Christian T Ruff, Ischemic and bleeding risk in atrial fibrillation with and without peripheral artery disease and efficacy and safety of full and half-dose Edoxaban vs. Warfarin: insights from ENGAGE AF-TIMI 48, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2021,, pvab089, <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab089>