

## **EDOXABAN VERSUS ENOXAPARINA-WARFARIN IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CARDIOVERSIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE (ENSURE-AF): UNO STUDIO RANDOMIZZATO, IN APERTO, DI FASE 3B**

**Fonte: Goette A. et al. Lancet. 2016 Oct 22;388(10055):1995-2003.**

Edoxaban è un inibitore orale del fattore Xa che ha già dimostrato la sua non inferiorità nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale ed è associato a un sanguinamento minore rispetto alla terapia ben controllata con enoxaparina-warfarin. Ad oggi, però, sono disponibili pochi dati sulla sicurezza di edoxaban nei pazienti sottoposti a cardioversione elettrica; pertanto, Goette A. ed i suoi Colleghi hanno condotto uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, in aperto, ma in cieco per quanto riguarda gli *endpoint*.

In 19 paesi, con 239 centri di arruolamento, è stato confrontato edoxaban 60 mg al giorno con enoxaparina-warfarin in pazienti sottoposti a cardioversione elettrica per fibrillazione atriale non valvolare. La dose di edoxaban è stata ridotta a 30 mg al giorno se erano presenti uno o più fattori quali: clearance della creatinina 15-50 ml/min, basso peso corporeo [ $\leq 60$  kg] o uso concomitante di inibitori della glicoproteina-P. La randomizzazione a blocchi (dimensione del blocco quattro), stratificata mediante approccio di cardioversione (ecocardiografia transesofagea [TEE] o meno), esperienza di anticoagulanti, dose di edoxaban selezionata e regione, è stata eseguita tramite un sistema web-voce. L'*endpoint* primario di efficacia era costituito da un composito di ictus, evento embolico sistemico, infarto del miocardio e mortalità cardiovascolare, analizzati per intenzione di trattare. L'*endpoint* primario di sicurezza era il sanguinamento non maggiore, maggiore e clinicamente rilevante nei pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. Il follow-up è stato di 28 giorni con il farmaco in studio dopo la cardioversione più 30 giorni per valutare la sicurezza.

Tra il 25 marzo 2014 e il 28 ottobre 2015, 2199 pazienti sono stati arruolati e assegnati in modo casuale a ricevere edoxaban (n=1095) o enoxaparina-warfarin (n=1104). L'età media era di 64 anni (DS 10.54) e il punteggio medio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc era 2.6 (DS 1.4). Il tempo medio nell'intervallo terapeutico del warfarin è stato del 70,8% (DS 27,4). L'*endpoint* primario di efficacia si è verificato in cinque (<1%) pazienti nel gruppo edoxaban rispetto a 11 (1%) nel gruppo enoxaparina-warfarin (odds ratio [OR] 0,46, IC 95% 0,12–1,43). L'*endpoint* primario di sicurezza si è verificato in 16 (1%) dei 1067 pazienti trattati con edoxaban rispetto a 11 (1%) dei 1082 pazienti trattati con enoxaparina-warfarin (OR 1.48, IC 95% 0.64–3.55). I risultati erano indipendenti dalla strategia TEE-guidata e dallo stato dell'anticoagulazione. In conclusione, l' ENSURE-AF è il più ampio studio clinico prospettico randomizzato sull'anticoagulazione per la cardioversione di pazienti con

fibrillazione atriale non valvolare condotto fino ad oggi, dove i tassi di sanguinamento e tromboembolismo erano bassi in entrambi i gruppi di trattamento.

Studi *post-hoc* sulla cardioversione, anche se limitati a causa della lunga terapia anticoagulante prima della cardioversione, hanno mostrato un buon profilo di sicurezza per gli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOAC). Uno studio prospettico che ha valutato rivaroxaban rispetto alla gestione non ottimizzata degli antagonisti della vitamina K ha suggerito un buon profilo di sicurezza di questo agente. Tutti questi studi sono limitati da piccoli numeri. I dati sull'uso dei NOAC per la peri-cardioversione sono stati forniti da analisi di sottogruppi *post-hoc* da ampi studi di fase 3 sulla prevenzione dell'ictus e da uno studio randomizzato. Ci sono pertanto dati limitati con edoxaban nel contesto della cardioversione elettrica della fibrillazione atriale non valvolare.

Lo studio ENSURE-AF è il più ampio studio clinico randomizzato sull'anticoagulazione per la cardioversione in pazienti con fibrillazione atriale, con risultati che mostrano tassi di eventi molto bassi contro warfarin, eccezionalmente ben controllato. Questo studio fornisce anche dati estesi raccolti nell'ambito di uno studio prospettico per un NOAC (cioè, edoxaban) in questo contesto clinico. Edoxaban è stato anche confrontato con terapia standard ottimizzata (cioè, warfarin con enoxaparina a ponte), con un tempo nell'intervallo terapeutico del warfarin superiore al 70% e un'eccellente aderenza alla terapia con edoxaban con una compliance superiore al 99%. Per cui, i NOAC sembrano essere sicuri e di facile utilizzo e forniscono una rapida insorgenza di anticoagulanti orali; forniscono un'alternativa all'eparina più warfarin.