

Confronto tra Edoxaban e antagonisti della vitamina K nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a TAVI

La scelta della terapia antitrombotica dopo procedura di impianto percutaneo di protesi aortica (TAVI) è ancora oggetto di dibattito. Il trial POPular TAVI ha recentemente dimostrato che l'utilizzo di aspirina riduce il tasso di sanguinamenti rispetto alla combinazione aspirina più clopidogrel, senza aumentare il rischio di eventi tromboembolici nei pazienti senza indicazione a terapia anticoagulante. In questa condizione, alcuni studi hanno dimostrato un minor rischio di trombosi valvolare subclinica con l'anticoagulante, ma sinora non è stato dimostrato alcun vantaggio in termini di endpoint clinici.

Quali dati abbiamo invece nel caso in cui sussista un'indicazione alla terapia anticoagulante? In questo contesto, considerando che le protesi sono strutturalmente diverse da quelle impiantate per via chirurgica, le domande a cui rispondere sono fondamentalmente due: 1) è necessaria l'aggiunta di un antiaggregante per prevenire la trombosi della valvola? 2) È possibile utilizzare anticoagulanti orali diretti (DOAC) o è preferibile un inibitore della vitamina K (VKA)?

Il trial ENVISAGE-TAVI AF (*Edoxaban versus Standard of Care and Their Effects on Clinical Outcomes in Patients Having Undergone Transcatheter Aortic Valve Implantation–Atrial Fibrillation*) è stato disegnato proprio per rispondere a questo secondo quesito, confrontando edoxaban e VKA in pazienti con fibrillazione atriale (FA) sottoposti a TAVI. Sono stati arruolati 1426 soggetti, con un'età media di 82.1 anni e per il 47.5% di sesso femminile. Dopo un follow-up mediano di circa 550 giorni, l'endpoint primario (composito di morte per tutte le cause, infarto miocardico, ictus ischemico, embolia sistemica, trombosi valvolare e sanguinamenti maggiori) si è verificato in 17.3 per 100 pazienti/anno nel gruppo edoxaban e 16.5 per 100 pazienti/anno in quello VKA (hazard ratio, 1.05; 95% CI, 0.85-1.31; P=0.01 per non inferiorità). L'incidenza di eventi emorragici maggiori (endpoint primario di sicurezza) è stata di 9.7 per 100 pazienti/anno e 7.0 per 100 pazienti/anno rispettivamente (HR, 1.40; 95% CI, 1.03-1.91; P=0.93 per non inferiorità); la differenza è stata dovuta principalmente ad un eccesso di sanguinamenti gastrointestinali con edoxaban. L'incidenza di morte o ictus ischemico è stata di 10.0 per 100 pazienti/anno nel gruppo edoxaban e 11.7 per 100 pazienti/anno in quello VKA (HR, 0.85; 95% CI, 0.66-1.11).

Pertanto, nonostante il gruppo edoxaban abbia raggiunto i criteri di non inferiorità per l'endpoint primario, è stato caratterizzato da un'incidenza significativamente superiore di eventi emorragici maggiori, dato non atteso considerando i risultati del trial ENGAGE AF-TIMI 48. Tuttavia, rispetto a quest'ultimo trial, la popolazione dello studio è caratterizzata da un'età media superiore di circa dieci anni, da una maggior prevalenza di scompenso cardiaco oltre che dalla presenza della protesi aortica, dati che non permettono di effettuare un confronto diretto tra questi due trial. Un'analisi esplorativa del trial ENGAGE AF-TIMI 48 aveva analizzato i dati dei 191 pazienti già portatori di protesi valvolare biologica, osservando un beneficio clinico netto di edoxaban rispetto a VKA; si trattava comunque di un numero limitato di pazienti di cui solo 60 portatori di protesi in posizione aortica, quindi, anche in questo caso, difficilmente assimilabile alla popolazione del presente trial.

Come spiegare quindi l'eccesso di sanguinamenti osservato con edoxaban? Una prima motivazione potrebbe essere riconducibile a due aspetti osservati nel sottogruppo VKA, ovvero il modesto tempo in range terapeutico (valore medio 63%) e il maggior tasso di interruzione del farmaco sperimentale (40%, contro 30% circa nel gruppo edoxaban). Se da un lato questi due dati hanno influenzato negativamente la qualità dello studio, è verosimile che rispecchino il modo reale, in cui la terapia con VKA è gravata da queste problematiche. Una analisi post-hoc (da considerarsi esplorativa) ha evidenziato come in realtà l'incidenza di eventi emorragici maggiori fosse superiore a VKA solo nel sottogruppo di pazienti che assumeva concomitante terapia antiaggregante (circa il 60%). Questo dato è interessante, perché sembra ricalcare i risultati del trial ENTRUST-AF PCI dove si confrontava la duplice terapia antitrombotica con edoxaban con la triplice con VKA; in questo caso tale risultato era stato spiegato con un eccesso di rischio emorragico con edoxaban precocemente dopo la randomizzazione, quando gran parte dei pazienti in VKA non si trovava in range di INR. In realtà questo non è stato osservato nel trial ENVISAGE-TAVI AF, dove le curve di Kaplan-Meier hanno continuato a divergere per tutto il periodo di follow-up. In ogni caso, osservando solo gli eventi emorragici gastrointestinali, non è stata osservata differenza in relazione alla concomitante terapia antiaggregante. Tuttavia, tra i soggetti in cui è si è verificato questo evento, un dato da considerare è il minor utilizzo di inibitori di pompa protonica nel gruppo edoxaban (82% vs 96%).

Questo è di fatto il primo trial randomizzato pubblicato che abbia confrontato DOAC e VKA nei pazienti con FA sottoposti a TAVI. Apixaban è stato oggetto di studio nel trial ATLANTIS (presentato al congresso ACC 2021), ma in questo caso solo un terzo dei pazienti aveva indicazione a terapia anticoagulante, mentre il trial GALILEO ha arruolato solo pazienti senza tale indicazione, confrontando rivaroxaban 10 mg con aspirina. Sono quindi necessari altri dati che possano meglio chiarire quale sia la terapia anticoagulante ottimale in questa categoria di pazienti.

Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, Möllmann H, Mehran R, López-Otero D, Nombela-Franco L, Moreno R, Nordbeck P, Thiele H, Lang I, Zamorano JL, Shawl F, Yamamoto M, Watanabe Y, Hayashida K, Hambrecht R, Meincke F, Vranckx P, Jin J, Boersma E, Rodés-Cabau J, Ohlmann P, Capranzano P, Kim HS, Pilgrim T, Anderson R, Baber U, Duggal A, Laeis P, Lanz H, Chen C, Valgimigli M, Veltkamp R, Saito S, Dangas GD; ENVISAGE-TAVI AF Investigators. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2150-2160. doi: 10.1056/NEJMoa2111016. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34449183.