

Confronto tra chiusura dell'auricola sinistra e anticoagulanti orali diretti nei pazienti con fibrillazione atriale

La chiusura dell'auricola sinistra (LAAC) è una procedura alternativa alla terapia anticoagulante per la prevenzione degli eventi cardioembolici nei pazienti con fibrillazione atriale (FA). Gli unici due trial randomizzati con follow-up a lungo termine hanno confrontato la LAAC con il dispositivo Watchman con il warfarin, dimostrando un beneficio in termini di riduzione degli eventi emorragici non legati alla procedura. Dopo l'introduzione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC), il trial PRAGUE-17 (Left Atrial Appendage Closure vs Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation) era stato disegnato per valutare se il beneficio della LAAC fosse consistente anche con questa categoria di farmaci dimostratisi più sicura degli antagonisti della vitamina K. L'endpoint primario (incidenza di eventi cardioembolici, morte cardiovascolare, eventi emorragici clinicamente significativi e complicanze periprocedurali/legate al *device*) era risultato sovrapponibile tra i due gruppi dopo un follow-up di 20 mesi. Tuttavia, considerando che un follow-up limitato può sottostimare gli effetti a lungo a termine di ogni strategia, sono stati recentemente pubblicati i risultati dell'estensione del follow-up a 4 anni.

Lo studio ha randomizzato 402 pazienti con FA (età media 73.3±7.0 anni, 65.7% di sesso maschile, CHA₂DS₂-vasc 4.7±1.5, HASBLED 3.1±0.9). Dopo un follow-up mediano di 3.5 anni, la LAAC è risultata non inferiore alla terapia con DOAC per quanto riguarda l'endpoint composito all'analisi *intention-to-treat* (subdistribution HR [shr]: 0.81; 95% CI 0.56-1.18; P=0.27; P per non inferiorità = 0.006). I corrispondenti shr per le singole componenti sono stati 0.68 (95% CI 0.39-1.20; P=0.19) per la morte cardiovascolare, 1.14 (95% CI 0.56-2.30; P=0.72) per ictus/attacchi ischemici transitori, 0.75 (95% CI 0.44-1.27; P=0.28) per gli eventi emorragici clinicamente rilevanti e 0.55 (95% CI 0.31-0.97; P=0.039) per quelli non procedurali.

Questi dati sembrano dunque confermare la riduzione del rischio emorragico postprocedurale con la LAAC anche rispetto alla terapia con DOAC. Non dobbiamo dimenticare che dopo la procedura di LAAC era raccomandata la doppia terapia antiaggregante (DAPT) per 3 mesi, seguita da aspirina in monoterapia in caso di assenza di *leak* peridispositivo (PDL) o trombosi dello stesso (DRT), e che nei pazienti giudicati ad alto rischio era prevista la possibilità di prosecuzione dell'anticoagulante fino a 3 mesi. Per quanto riguarda il rischio emorragico, pertanto, i punti critici sono fondamentalmente 3: 1) nella fase periprocedurale e nei primi mesi di terapia con DAPT questo rischio è accettabile? 2) qual è il risultato a distanza della procedura di LAAC in termini di assenza di PDL o DRT, che condizionerebbe la necessità di terapia anticoagulante prolungata? 3) nel lungo termine, quando il confronto si riduce a un paragone tra DOAC e aspirina, si ottiene comunque un vantaggio? Per quanto riguarda il primo punto, in effetti, la riduzione del rischio di sanguinamento si è manifestata a distanza: nella prima analisi del trial circa un terzo degli eventi emorragici nel gruppo LAAC erano periprocedurali, mentre quelli non procedurali erano più frequenti nel gruppo DOAC (26 vs 13; HR: 0.53; 95% CI: 0.26-1.06), ma la significatività statistica si è raggiunta solo con l'estensione del follow-up. Il secondo aspetto purtroppo non è stato adeguatamente esplorato a causa dell'emergenza COVID che ha ostacolato l'esecuzione di esame ecocardiografico transesofageo al follow-up (come da protocollo) che avrebbe potuto obiettivamente la presenza di DRT o PDL e condizionare la strategia terapeutica. Nonostante ciò, gli autori sottolineano il fatto che gli eventi ischemici sono stati sovrapponibili tra i due gruppi, anche se il trial non aveva potenza sufficiente per identificare differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'efficacia. Proprio questo punto resta il dato che più merita ulteriori studi dedicati, in quanto rimane il target primario soprattutto se prevediamo di utilizzare questa strategia nei pazienti con controindicazione a terapia anticoagulante, come attualmente raccomandato dalle linee guida. Infine, in merito al terzo punto, questo confronto sembrerebbe riportare al trial AVERROES (che aveva paragonato apixaban e aspirina nei pazienti con FA, senza evidenza di differenze in termini di eventi emorragici tra le due strategie). Il beneficio della strategia LAAC in questo trial è probabilmente secondario al fatto che sono stati arruolati soggetti ad elevato rischio emorragico o in cui la terapia anticoagulante si è dimostrata inefficace, per cercare di avvicinarsi ai pazienti candidabili alla LAAC nella pratica clinica. Questo è certamente un punto di forza, in quanto il tallone d'Achille dei precedenti trial sulla LAAC è relativo al fatto che la popolazione arruolata differiva sostanzialmente da quella individuata delle linee guida come candidata a questa procedura.

In conclusione, i risultati di questo trial forniscono un tassello importante nella valutazione della strategia di LAAC, che sinora non era stata paragonata alla terapia con DOAC in trial randomizzati. Sono tuttavia senz'altro necessari altri dati che confermino efficacia e sicurezza della procedura, anche alla luce dei nuovi dispositivi disponibili e della verosimile riduzione delle complicanze peri-impianto maturata con l'esperienza dei centri. A questo proposito sono in corso diversi trial con una numerosità campionaria superiore che potranno chiarire alcuni aspetti ancora poco noti.

Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, Poloczek M, Stasek J, Haman L, Branny M, Chovancik J, Cervinka P, Holy J, Kovarnik T, Zemanek D, Havranek S, Vancura V, Peichl P, Tousek P, Lekešova V, Jarkovsky J, Novackova M, Benesova K, Widimsky P, Reddy VY; PRAGUE-17 Trial Investigators. 4-Year Outcomes After Left Atrial

Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jan 4;79(1):1-14. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.023. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34748929.