

## **DOAC VERSUS WARFARIN NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE: RISULTATI DI UNA METANALISI BASATA SUI DATI DEI SINGOLI PAZIENTI**

Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono raccomandati dalle linee guida internazionali come terapia di prima scelta per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale (FA); numerose metanalisi basate sui dati aggregati dei 4 trial clinici registrativi hanno dimostrato che l'uso dei DOAC è associato ad una significativa riduzione del rischio di ictus, emorragia intracranica e morte rispetto al warfarin, senza un sensibile incremento del rischio di sanguinamento maggiore. Tuttavia, come è noto, le metanalisi che utilizzano i dati aggregati degli studi possono portare a valutazioni distorte e presentare alcune limitazioni; viceversa, una metanalisi basata sui dati dei singoli pazienti permette un'indagine più accurata. Pertanto, un gruppo di ricercatori coordinati da Anthony Carnicelli, utilizzando i dati contenuti nel database del trial COMBINE AF (1), ha indetto uno studio (2) allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza della dose standard e della dose ridotta dei DOAC rispetto al warfarin per la prevenzione del cardio-embolismo nella FA.

Lo studio ha incluso un totale di 71683 pazienti di cui 29362 in terapia con DOAC a dose standard (ovvero dabigatran 150 mg 2 volte al giorno, rivaroxaban 20 mg in mono-somministrazione giornaliera o 15 mg in caso di presenza di criteri di riduzione della dose, apixaban 5 mg 2 volte al giorno o 2.5 mg in caso di presenza di criteri di riduzione della dose), edoxaban 60 mg in mono-somministrazione giornaliera o 30 mg in caso di presenza di criteri di riduzione della dose), 13049 con DOAC a dose ridotta e 29272 con warfarin. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato da un composito di ictus (ischemico, emorragico o di altra eziologia) o embolia sistemica; gli outcome secondari di efficacia includevano la morte per tutte le cause, la morte cardiovascolare, l'ictus ischemico, l'embolia sistemica, l'ictus emorragico, l'ictus di qualunque eziologia ed un composito costituito da ictus ischemico, embolia sistemica o morte cardiovascolare. L'endpoint primario di sicurezza era rappresentato dal sanguinamento maggiore, secondo la definizione della Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi; gli outcome secondari di sicurezza includevano le emorragie fatali, le emorragie maggiori o non maggiori clinicamente rilevante, qualsiasi sanguinamento (incluso sanguinamento fatale, maggiore, non maggiore clinicamente rilevante o minore), il sanguinamento intracranico e il sanguinamento gastrointestinale.

Nella popolazione in studio, l'età mediana era di 72 anni, il 37,3% erano donne, il 34,5% aveva un punteggio CHADS2 di 2 e il 48,8% un punteggio CHADS2  $\geq 3$ ; il 19,6% dei pazienti aveva una clearance della creatinina  $\leq 50$  ml/min al basale.

Rispetto al warfarin, i DOAC a dose standard sono stati associati a un rischio significativamente inferiore di ictus o embolia sistemica (HR, 0,81 [IC 95%, 0,74–0,89]), morte (HR, 0,92 [IC 95%, 0,87–0,97]) e sanguinamento intracranico (HR, 0,45 [IC 95%, 0,37–0,56]), senza differenze statisticamente significative in termini di sanguinamento maggiore (HR, 0,86 [IC 95%, 0,74–1,01]). Con il basso dosaggio dei DOAC, invece, non sono state osservate differenze statisticamente significative in termini di riduzione di eventi cardioembolici (HR, 1,06 [IC 95%, 0,95–1,19]), ma, da un lato, è stato rilevato un rischio inferiore di sanguinamento intracranico (HR, 0,28 [IC 95%, 0,21–0,37]), morte (HR, 0,90 [IC 95%, 0,83–0,97]) e sanguinamento maggiore (HR, 0,63 [IC 95%, 0,45–0,88]) e, dall'altro, un incremento significativo del rischio di ictus ischemico (HR, 1,35 [IC 95%, 1,19–1,54]). All'analisi delle covariate, in termini di efficacia, il vantaggio della terapia con DOAC a dose standard rispetto a warfarin è stato più evidente nei pazienti non trattati in precedenza con antagonisti della vitamina K (AVK) e con clearance della creatinina inferiore, mentre in termini di sicurezza il maggior beneficio è stato rilevato nei pazienti non diabetici, non coronaropatici, con anamnesi di sanguinamento gastrointestinale, giovani, e con peso corporeo inferiore. Per quanto riguarda il trattamento con DOAC a dose ridotta, invece, il maggior beneficio in termini di efficacia è stato registrato nei pazienti senza storia di precedente sanguinamento gastrointestinale e di età avanzata mentre per quanto riguarda il profilo di sicurezza, nei pazienti non coronaropatici, senza scompenso cardiaco e più giovani. Nessuna differenza significativa né in termini di efficacia né in termini di sicurezza è stata registrata dopo stratificazione per sesso in entrambi i dosaggi dei DOAC.

In conclusione, lo studio dimostra che il trattamento con DOAC a dose standard si traduce in una significativa riduzione del rischio di ictus o embolia sistemica, emorragia intracranica e morte per tutte le cause rispetto al warfarin senza una differenza significativa di incidenza di sanguinamento maggiore. Il maggior beneficio clinico in termini di efficacia è appannaggio dei pazienti non trattati in precedenza con AVK e con clearance della creatinina inferiore, mentre per quanto riguarda la sicurezza nei pazienti con peso corporeo inferiore e di età più giovane, indipendentemente dal sesso.

I risultati di questo studio forniscono, ad oggi, l'evidenza più solida del beneficio clinico netto dei DOAC rispetto al warfarin nei pazienti con FA, di tutte le età ed indipendentemente dal sesso. Prima di questo studio, le evidenze sul profilo di efficacia e sicurezza dei DOAC nei pazienti anziani erano limitate alle analisi di sottogruppi dei trial registrativi, a metanalisi di dati aggregati e studi osservazionali. I risultati dello studio, evidenziando una consistente riduzione del rischio di ictus a fronte di un equivalente (nel peggiore dei casi) rischio di sanguinamento, rafforzano le raccomandazioni delle linee guida nel supportare l'uso preferenziale dei DOAC in tutte le categorie di età, anche (e soprattutto) nei soggetti più anziani e fragili. Un altro aspetto notevole, che emerge dallo studio, è che i soggetti non trattati in precedenza con AVK ricevono un vantaggio potenzialmente maggiore dal trattamento con DOAC, dato che conferma l'importanza della scelta di questi farmaci come terapia di prima linea per l'anticoagulazione nei pazienti con FA, in assenza di controindicazioni, come chiaramente raccomandato dalle linee guida.

## **Bibliografia**

1. Carnicelli AP, Hong H, Giugliano RP, et al. Individual patient data from the pivotal randomized controlled trials of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (COMBINE AF): design and rationale. *Heart J.* 2021;233:48–58.
2. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation* 2022;145:242–255.