

Risultati real-world sull'uso di edoxaban nei pazienti con fibrillazione atriale

Dr.ssa Martina Berteotti, Prof. Domenico Prisco

Keywords: Edoxaban, Fibrillazione atriale, ETNA-AF, dosaggio ridotto, scompenso cardiaco, fragilità.

Sebbene i trial randomizzati abbiano da tempo confermato la sicurezza e l'efficacia degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (FA), i registri osservazionali rivestono un ruolo essenziale per valutare la generalizzabilità dei risultati in popolazioni reali non selezionate.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati del follow-up a due anni del registro prospettico multicentrico ETNA-AF-Europe, che aveva lo scopo di valutare l'incidenza di eventi cardiovascolari e i predittori degli stessi nei pazienti con FA non valvolare in terapia con edoxaban.

Il registro ha coinvolto 825 centri in 10 stati europei per un totale di 13133 pazienti. Di questi il 43.3% era di sesso femminile e l'età media era di 73.6 ± 9.5 anni. A un follow-up di 2 anni 9017 soggetti assumevano ancora edoxaban, mentre 937 erano deceduti (mortalità per tutte le cause 3.87%/anno), per la maggior parte per cause cardiovascolari (518, 2.14%). 234 pazienti (0.97%) hanno presentato un evento emorragico maggiore (nello 0.20% dei casi emorragia cerebrale) e 168 (0.70%) un evento cardioembolico o un ictus. I principali predittori di evento ischemico embolico, emorragico maggiore o di morte per tutte le cause sono stati rispettivamente: storia di attacco ischemico transitorio (TIA-Wald χ^2 : 73.63; $P < 0.0001$), insufficienza renale (Wald χ^2 : 30.68; $P < 0.0001$) e scompenso cardiaco con frazione di eiezione inferiore a 40% (Wald χ^2 : 146.99; $P < 0.0001$).

Questi dati confermano la sicurezza e l'efficacia di edoxaban in una popolazione reale non selezionata. Sebbene non sia riportato il confronto con antagonisti della vitamina K, i tassi di eventi cardioembolici sono bassi e inferiori rispetto a quelli evidenziati in registri di pazienti non anticoagulati o in warfarin. È interessante notare come gli eventi fatali (cardiovascolari e non) siano stati più comuni rispetto a quelli ischemici ed emorragici; questo dato dovrebbe essere interpretato come un buon risultato della terapia anticoagulante, la quale dimostra di assolvere adeguatamente il suo ruolo di prevenzione dell'ictus, a prezzo di un assai limitato tasso di sanguinamenti, in particolare cerebrali. I principali predittori di tali eventi (rispettivamente storia di TIA e insufficienza renale) sono in linea con quanto noto e caratterizzano un sottogruppo di pazienti da monitorare con attenzione al follow-up.

D'altra parte, lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta è risultato il principale predittore di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. Questo dato sottolinea la necessità di ottimizzare la terapia di questi pazienti, in accordo con le ultime linee guida e alla luce degli ultimi avanzamenti farmacologici. A tal proposito, non essendo riportate informazioni sulla terapia dei pazienti coinvolti nel registro, non è possibile trarre conclusioni sull'adeguatezza della stessa.

Un altro forte predittore di mortalità per tutte le cause è risultato essere la fragilità, così come il basso peso corporeo. Trattandosi di una popolazione relativamente anziana (con l'85% dei soggetti aventi un'età superiore a 65 anni), è interessante notare come questo dato stratifichi ulteriormente il rischio dei pazienti, anche perché in questo caso l'etichetta di fragilità è stata attribuita sulla base della percezione soggettiva del clinico. In un'ulteriore sub-analisi del registro ETNA-AF gli autori hanno descritto come in realtà la

fragilità stimata fosse sovrastimata rispetto a quella obiettivata mediante le scale dedicate; in ogni caso, l'attribuzione dell'aggettivo "fragile" ad un paziente è risultata essere un deterrente all'utilizzo del dosaggio pieno (se altrimenti raccomandato): sarà senz'altro interessante valutare in studi dedicati se questo comportamento influisca sull'*outcome* dei pazienti.

A tal proposito un'ultima osservazione degna di nota riguarda la posologia di edoxaban: sebbene vi sia un numero maggiore di eventi fatali e non fatali nel sottogruppo che assumeva il dosaggio ridotto di 30 mg, l'analisi aggiustata per età e fattori di rischio ha escluso un ruolo indipendente della posologia. Come prevedibile, i pazienti che assumevano il dosaggio ridotto erano infatti più anziani, più fragili e caratterizzati da punteggi di CHA₂DS₂VASc e HAS-BLED maggiori. Questo rafforza la ormai consolidata raccomandazione di applicare le indicazioni della scheda tecnica per la prescrizione del farmaco (nel registro l'aderenza al dosaggio raccomandato è stata dell'83%).

In conclusione, questi dati confermano l'efficacia e la sicurezza di edoxaban in un'ampia popolazione non selezionata di pazienti con FA non valvolare, individuando alcuni semplici parametri clinici che devono essere oggetto di attenzione nel follow-up in quanto associati ad un maggior rischio di eventi avversi. Alcune di queste evidenze erano già state osservate per altri DOAC (come l'associazione tra storia di eventi ischemici cerebrali e nuova insorgenza di ictus o tra insufficienza renale ed eventi emorragici nei pazienti in terapia con rivaroxaban), ma sarebbe interessante verificarne la riproducibilità anche per altri farmaci di questa classe.

Bibliografia:

- Kirchhof P, Pecun L, Bakhai A, de Asmundis C, de Groot JR, Deharo JC, Kelly P, Levy P, Lopez-de-Sa E, Monteiro P, Steffel J, Waltenberger J, Weiss TW, Laeis P, Manu MC, Souza J, De Caterina R. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation and age-adjusted predictors of clinical outcomes in routine clinical care. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022 Dec 15;9(1):47-57. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac042. PMID: 35881467; PMCID: PMC9753092.

- Diemberger I, Fumagalli S, Mazzone AM, Bakhai A, Reimitz PE, Pecun L, Manu MC, Gordillo de Souza JA, Kirchhof P, De Caterina R. Perceived vs. objective frailty in patients with atrial fibrillation and impact on anticoagulant dosing: an ETNA-AF-Europe sub-analysis. *Europace*. 2022 Oct 13;24(9):1404-1411. doi: 10.1093/europace/euac004. PMID: 35512229; PMCID: PMC9559908.