

## **Efficacia degli inibitori del fattore Xa nella prevenzione dell'ictus ischemico in assenza di storia di fibrillazione atriale**

**Dr.ssa Martina Berteotti, Prof. Domenico Prisco**

Keywords: anticoagulanti orali diretti, ictus ischemico, emorragia intracranica, fibrillazione atriale, rivaroxaban

L'efficacia degli anticoagulanti diretti inibitori del fattore Xa (fXa) nella prevenzione dell'ictus cardioembolico nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) è un dato ormai consolidato, mentre più incerto è il loro ruolo in assenza di FA dimostrata. Infatti, se nel trial COMPASS l'aggiunta di rivaroxaban 2.5mg b.i.d. ad aspirina 100 mg o.d. è stata associata ad un rischio inferiore di ictus ischemico nei pazienti con arteriopatia periferica e/o coronaropatia cronica, nessun beneficio è stato osservato per dosi maggiori di rivaroxaban in prevenzione secondaria nei pazienti con ictus criptogenetico (trial NAVIGATE ESUS).

Una recente pubblicazione ha raccolto i risultati dei trial randomizzati (RCT) che hanno testato gli inibitori del fXa nei pazienti senza storia di FA, considerando incidenza di ictus ischemico ed eventi emorragici maggiori, in particolare intracranici.

L'analisi finale ha incluso 11 RCT (per un totale di 97,578 pazienti), che hanno testato apixaban (1 RCT, 57 ictus), betrixaban (1 RCT, 52 ictus) e rivaroxaban (9 RCT, 1086 ictus). In 6 dei 7 RCT di confronto con placebo è stato osservato un numero inferiore di eventi ischemici cerebrali nel gruppo randomizzato a inibitore del fXa (range di HR 0.89-0.51); tale riduzione è risultata statisticamente significativa nei trial COMPASS e COMMANDER-HF, che avevano confrontato rivaroxaban 2.5mg b.i.d. vs. placebo in aggiunta ad aspirina (HR 0.51; 95% CI 0.38-0.68 e HR 0.64; 95% CI 0.43-0.95, rispettivamente). Per quanto riguarda invece i 4 RCT di confronto tra inibitori del fXa e aspirina, gli inibitori del fXa sono stati associati a una ridotta incidenza di ictus ischemico in due casi, ma solo nel COMPASS è stata raggiunta la significatività statistica (rivaroxaban 5 mg b.i.d vs aspirina; HR 0.69; 95% CI 0.53-0.90). D'altra parte, è stata osservata un'incidenza di eventi emorragici maggiori statisticamente superiore nel gruppo randomizzato a inibitore del fXa in 5 RCT controllati con placebo e in tutti e 4 quelli controllati con aspirina (HR range, 1.52-2.72). Tra questi eventi, l'emorragia intracranica costituiva il 16% dei casi e si è osservata con una frequenza pari al 20% rispetto a quella dell'ictus ischemico.

Questa revisione, pur con i limiti derivanti dall'estrema eterogeneità degli studi che ha analizzato (tale da precludere l'esecuzione formale di una metanalisi), ha il merito di focalizzare l'attenzione sul ruolo degli inibitori del fXa nella prevenzione dell'ictus ischemico. È interessante notare come la significatività statistica in termini di efficacia sia stata raggiunta solo nei trial che hanno confrontato placebo e rivaroxaban 2.5 mg b.i.d. su un background di terapia con aspirina. L'ictus ischemico può sottendere diversi meccanismi fisiopatologici, la ricerca dei quali è imprescindibile per individuare la terapia antitrombotica preventiva più appropriata. Il vantaggio della cosiddetta "dual pathway inhibition" (DPI) con aspirina e rivaroxaban a bassa dose potrebbe quindi apparire conseguente alla copertura di diverse eziologie. In realtà il rivaroxaban 2.5 mg b.i.d è evidentemente sottodosato per prevenire l'ictus cardioembolico causato da un'eventuale FA silente. In alternativa, i due farmaci antitrombotici potrebbero agire in maniera sinergica, in accordo ai meccanismi fisiopatologici dell'aterosclerosi nell'arteriopatia periferica. È da notare tuttavia come nel COMPASS rivaroxaban 5 mg b.i.d. sia risultato superiore ad aspirina nella prevenzione dell'ictus (riduzione del 31%, P=0.006): dobbiamo quindi postulare un effetto pleiotropico degli inibitori del FXa nell'aterosclerosi o puntare il dito sulla sottostima dei pazienti

fibrillanti? In realtà l'esclusione dei pazienti con FA del trial COMPASS (individuati a posteriori tra coloro che hanno presentato un ictus ischemico al follow-up), non ha modificato i risultati del trial principale, supportando quindi la prima delle due ipotesi sopracitate.

D'altra parte, nel trial NAVIGATE ESUS, in cui la FA costituiva un criterio di esclusione, rivaroxaban 15 mg non è risultato superiore ad aspirina. È tuttavia necessario notare che in questo caso si trattava di pazienti con recente ictus criptogenetico. Pertanto, da un lato l'aspirina potrebbe aver conferito un beneficio maggiore dato il setting acuto, dall'altro si potrebbero ipotizzare effetti diversi in prevenzione secondaria, anche considerando che l'incidenza di ictus ischemico al follow-up è stata 6 volte superiore rispetto al COMPASS (in cui meno del 4% dei soggetti arruolati aveva una pregressa storia di ictus).

In ogni caso, a prescindere del beneficio, dobbiamo sempre considerare l'inevitabile risvolto in termini di aumento del rischio emorragico e che, tranne nel caso del NAVIGATE ESUS, peraltro neutro, in nessuno degli altri RCT l'ictus ischemico rappresentava l'endpoint primario. Questi dati non dovrebbero dunque essere interpretati quali evidenze a sostegno di una strategia terapeutica per la prevenzione dell'ictus, quanto piuttosto come uno spunto fisiopatologico per approfondire i meccanismi alla base degli eventi ischemici e per disegnare trial dedicati.

#### Bibliografia:

- Hart RG, et al. Are Factor Xa Inhibitors Efficacious for Ischemic Stroke Prevention in Patients Without Atrial Fibrillation? Evidence From Randomized Clinical Trials. *Can J Cardiol.* 2023 Feb;39(2):187-197. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36179950/>