

Edoxaban nei pazienti con episodi aritmici atriali ad alta frequenza

Dr.ssa Martina Berteotti, Prof. Domenico Prisco

Keywords: fibrillazione atriale, AHRE, terapia anticoagulante, edoxaban.

La diagnosi tempestiva di fibrillazione atriale (FA) permette di avviare precocemente la terapia anticoagulante nei pazienti ad elevato rischio cardioembolico. Purtroppo, tale diagnosi viene spesso posta a valle rispetto a un evento ischemico cerebrale. Da questo punto di vista i dispositivi impiantabili (intracardiaci o sottocutanei) permettono di documentare episodi di aritmia atriale ad elevata frequenza (AHRE), che in alcuni casi possono poi sfociare in una diagnosi effettiva elettrocardiografica di FA. In questo contesto è dibattuta l'opportunità di avviare la terapia anticoagulante nel paziente ad elevato rischio ischemico dopo il rilievo di AHRE, specialmente se di durata >24 ore.

Nel trial NOAH-AFNET 6 (Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial High Rate Episodes) sono stati arruolati 2536 pazienti con documentazione di AHRE con un punteggio CHA₂DS₂VASc di almeno 2 (3 per il sesso femminile) e randomizzati a terapia con edoxaban o placebo. Tra le caratteristiche basali è da considerare che l'età media era di 78 anni, 37.4% della popolazione era di sesso femminile e che la durata mediana degli AHRE era di 2.8 ore. Il trial è stato interrotto precocemente (follow-up mediano di 21 mesi), per via dei dati sulla sicurezza, a fronte di una sostanziale futilità di edoxaban.

L'endpoint primario di efficacia (composito di morte cardiovascolare, ictus o embolia sistemica) si è verificato in 83 pazienti (3.2% per paziente/anno) nel gruppo edoxaban e 101 pazienti (4.0% per paziente/anno) nel gruppo placebo (HR, 0.81; 95% CI, 0.60-1.08; P=0.15). L'endpoint di sicurezza (morte per tutte le cause e sanguinamenti maggiori) si è verificato in 149 pazienti (5.9% per paziente/anno) nel gruppo edoxaban e in 114 pazienti (4.5% per paziente/anno) nel gruppo placebo (HR, 1.31; 95% CI, 1.02-1.67; P=0.03). Una diagnosi ECG di FA è stata effettuata nel 18.2% dei pazienti (8.7% per paziente/anno).

Il dato sorprendente di questa analisi è il basso tasso di ictus in entrambi i bracci di studio: in particolare i pazienti randomizzati a placebo avevano un rischio di ictus inferiore a quello dei pazienti con FA nel braccio edoxaban del trial ENGAGE AF-TIMI 48 (1.1%/anno). Questo dato non sembra essere imputabile ad un basso rischio della popolazione arruolata, che aveva un'età media di 78 anni e un punteggio CHA₂DS₂VASc mediano di 4, del tutto assimilabile ad altri trial condotti su pazienti fibrillanti. In seconda battuta è dunque opportuno rivalutare il ruolo degli AHRE nei confronti del rischio cardioembolico. Le linee guida ESC del 2020 suggeriscono come la decisione di intraprendere una terapia anticoagulante possa essere perseguita anche in relazione al burden di AHRE (ovvero nel caso di multipli eventi in un mese, ciascuno di durata superiore a 24 ore). È anche noto come il rischio ischemico sia maggiore nei casi di FA permanente o persistente rispetto alla forma parossistica. In realtà, l'analisi per sottogruppi non ha mostrato interferenze in base a fattori anagrafici, rischio cardioembolico o durata degli AHRE. Inoltre, in questo trial, meno di un paziente su 5 ha ricevuto una diagnosi ECG di FA. In ogni caso, gli autori non hanno specificato se ci sia stata una differenza in termini di rischio/beneficio tra questo gruppo di pazienti e i soggetti che hanno mantenuto una diagnosi di FA subclinica.

Unitamente all'assenza di beneficio, il dato sulla sicurezza e in particolare sul rischio di eventi emorragici maggiori doppio nel gruppo trattamento rispetto a placebo, limita al momento l'avvio della terapia anticoagulante nei pazienti con AHRE anche se ad elevato rischio ischemico. A questo proposito di rilievo è il fatto che circa il 52% dei pazienti del braccio placebo stesse ricevendo una terapia con aspirina, dato che enfatizza ancor di più il dato negativo di sicurezza.

È in corso un trial analogo con apixaban (ARTESiA) che potrà fornire ulteriori elementi di discussione in questo contesto.

Bibliografia

- Kirchhof P, Toennis T, Goette A, Camm AJ, Diener HC, Becher N, Bertaglia E, Blomstrom Lundqvist C, Borlich M, Brandes A, Cabanelas N, Calvert M, Chlouverakis G, Dan GA, de Groot JR, Dichtl W, Kravchuk B, Lubiński A, Marijon E, Merkely B, Mont L, Ozga AK, Rajappan K, Sarkozy A, Scherr D, Sznajder R, Velchev V, Wichterle D, Sehner S, Simantirakis E, Lip GYH, Vardas P, Schotten U, Zapf A; NOAH-AFNET 6 Investigators. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *N Engl J Med.* 2023 Sep 28;389(13):1167-1179. doi: 10.1056/NEJMoa2303062. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37622677.
- Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazuecos JB, Boriani G, Nielsen JC, Conen D, Hohnloser SH, Mairesse GH, Mabo P, Camm AJ, Healey JS. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) trial. *Am Heart J.* 2017 Jul;189:137-145. doi: 10.1016/j.ahj.2017.04.008. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28625370.