

## Apixaban nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale subclinica

Dr.ssa Martina Berteotti, Prof. Domenico Prisco

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

Un tema di attualità nel dibattito scientifico è la valutazione dell'opportunità di avviare la terapia anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) subclinica, ossia di FA asintomatica o che produce sintomi aspecifici di breve durata, documentata solo tramite monitoraggio prolungato del ritmo come quello effettuato da pacemaker o defibrillatori. A breve distanza dalla pubblicazione del trial NOAH-AFNET 6, interrotto precocemente per un eccesso di rischio emorragico nei pazienti randomizzati a edoxaban a fronte di una sostanziale futilità in termini di riduzione di eventi cardioembolici, sono stati presentati i risultati del trial ARTESIA. Il disegno dello studio prevedeva la randomizzazione di pazienti con FA subclinica di durata da 6 minuti a 24 ore ad apixaban 5 mg b.i.d o aspirina 81 mg. Il trial ha incluso 4012 pazienti con caratteristiche paragonabili al trial con edoxaban: età media  $76.8 \pm 7.6$  anni, con un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc medio di  $3.9 \pm 1.1$  (era richiesto un punteggio almeno pari a 3 per l'arruolamento). Nel caso di documentazione di episodi di FA subclinica >24 ore o di diagnosi clinica di FA veniva sospeso il trattamento sperimentale e iniziato quello anticoagulante (evento occorso nel 24.3% e nel 23.8% dei pazienti nel gruppo apixaban e aspirina rispettivamente).

Dopo un follow-up medio di  $3.5 \pm 1.8$  anni, l'endpoint primario di efficacia (ictus o embolia sistemica in base ad un'analisi *intention to treat*) si è verificato in 55 pazienti nel gruppo apixaban (0.78% pazienti/anno) e in 86 nel gruppo aspirina (1.24% pazienti/anno) (hazard ratio, 0.63; 95% CI 0.45-0.88); P = 0.007). L'incidenza di eventi emorragici maggiori (*on treatment*) è stata di 1.71% pazienti/anno nel gruppo apixaban e 0.94% pazienti/anno nel gruppo aspirina (HR, 1.80; 95% CI 1.26-2.57; P = 0.001). Episodi emorragici fatali si sono verificati in 5 casi nel gruppo apixaban e 8 in quello aspirina.

Numericamente, il beneficio clinico netto di apixaban sembrerebbe bilanciato, essendo associato a una riduzione di 31 casi di ictus/embolia sistemica a fronte di 39 casi di emorragia maggiore in più rispetto al gruppo aspirina. Gli autori sottolineano tuttavia come gli eventi ischemici siano stati di entità particolarmente grave (il 45% degli ictus nel gruppo aspirina sono esitati nel decesso o severa disabilità), mentre il 90% dei sanguinamenti maggiori nei pazienti in apixaban è stato gestito in maniera non invasiva, senza un eccesso di trasfusioni, emorragie intracraniche o fatali.

In quest'ottica i risultati del trial potrebbero dunque supportare la prescrizione della terapia anticoagulante nei pazienti con FA subclinica ad elevato rischio ischemico.

Ma come interpretare questi risultati in relazione all'esito negativo del trial NOAH-AFNET 6? Vanno innanzitutto sottolineate le differenze in termini di disegno dello studio. Nel trial ARTESIA sono stati arruolati pazienti con un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc di almeno 3, rispetto al 2 (3 per il sesso femminile) del trial NOAH-AFNET 6. In realtà il punteggio mediano effettivo della popolazione in esame era paragonabile, escludendo differenze in termini di termini di rischio ischemico. Più rilevante è stata invece la scelta di includere tra gli endpoint di quest'ultimo studio la morte per cause cardiovascolari. Considerando che nella maggior parte dei casi tale evento non è imputabile ad un ictus ischemico questo potrebbe aver diluito l'effetto protettivo della terapia anticoagulante. Infine, nel trial NOAH-AFNET 6 il braccio di confronto era placebo: l'uso di aspirina nel trial ARTESIA ha limitato il divario in termini di eventi emorragici tra le due popolazioni in esame e ha verosimilmente permesso la prosecuzione dello studio. Questa scelta, tuttavia, non rappresenta ciò che accade nella pratica clinica, in cui l'aspirina non dovrebbe rappresentare una reale alternativa all'anticoagulante, considerando l'assenza di un chiaro beneficio nella riduzione

del rischio di eventi cardioembolici in corso di FA a fronte di un comprovato aumento del rischio emorragico. Di fatto però, anche nel trial NOAH-AFNET 6 il 52% dei soggetti nel braccio placebo era in terapia con aspirina per un'indicazione alternativa. Al netto di queste valutazioni, è possibile che l'assenza di beneficio nel gruppo edoxaban sia stata limitata dall'interruzione precoce dello studio e di conseguenza dal numero limitato di ictus.

È interessante notare che il tasso di interruzione del farmaco sperimentale è stato significativo, considerando che in un quarto dei casi è stata prescritta una terapia anticoagulante per lo sviluppo di episodi di FA clinicamente significativi o subclinici ma di durata >24 ore. Infatti, le evidenze suggeriscono che anche un burden più consistente di FA subclinica possa essere associato ad un incremento del rischio ischemico. In realtà una sottoanalisi prespecificata del trial NOAH-AFNET 6 non ha dimostrato interazione tra la durata degli episodi di FA subclinica (superiore o meno a 24 ore) ed efficacia e sicurezza della terapia anticoagulante orale. Va però sottolineato che gli episodi >24 ore erano limitati (10% circa del totale) e che anche in questo sottogruppo l'incidenza di ictus è stata modesta. D'altronde, un dato comune ai due trial è la conferma dell'aumentata probabilità di diagnosi di FA clinica in presenza di episodi subclinici prolungati. Pertanto, se da un lato complessivamente rimangono alcuni dubbi circa la prescrizione dell'anticoagulante in tutti i pazienti con FA subclinica, è senz'altro da valorizzare l'intensificazione della ricerca attiva di FA negli episodi subclinici prolungati.

#### Bibliografia

- Healey JS, Lopes RD, Granger CB, Alings M, Rivard L, McIntyre WF, Atar D, Birnie DH, Boriani G, Camm AJ, Conen D, Erath JW, Gold MR, Hohnloser SH, Ip J, Kautzner J, Kutlyifa V, Linde C, Mabo P, Mairesse G, Benezet Mazuecos J, Cosedis Nielsen J, Philippon F, Proietti M, Sticherling C, Wong JA, Wright DJ, Zarraga IG, Coutts SB, Kaplan A, Pombo M, Ayala-Paredes F, Xu L, Simek K, Nevills S, Mian R, Connolly SJ; ARTESIA Investigators. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2023 Nov 12. doi: 10.1056/NEJMoa2310234. Epub ahead of print. PMID: 37952132.
- 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.