

Efficacia e sicurezza degli anticoagulanti orali diretti per la prevenzione dell'ictus nei pazienti anziani con fibrillazione atriale: risultati di una meta-analisi

Caterina Cenci, Domenico Prisco

Keywords: ictus; fibrillazione atriale; anticoagulanti orali; DOAC;

La prevenzione del cardioembolismo nei pazienti anziani con fibrillazione atriale (FA) rappresenta ancora oggi una sfida per il clinico. E' noto infatti che l'età avanzata è associata ad un elevato rischio di ictus, e che la percentuale di ictus attribuibili alla FA incrementa con l'età. Dall'altro lato, l'incidenza di emorragie intracraniche (ICH) durante la terapia con warfarin è sostanzialmente più elevata nella popolazione anziana, in particolare nei pazienti di età superiore a 85 anni. L'introduzione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) ha rivoluzionato la prevenzione dell'ictus nella FA poiché i DOAC hanno mostrato efficacia e sicurezza non inferiori o, in alcuni casi, superiori rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK). Tuttavia, i pazienti di età ≥ 75 anni rappresentano solo una percentuale limitata della popolazione in studio nei trial registrativi dei DOAC e, seppur siano stati pubblicati dati sulla efficacia e sicurezza dei DOAC nella popolazione anziana, mancano confronti diretti tra i quattro farmaci in questa categoria di pazienti. Pertanto, un gruppo di ricercatori coordinati da Donna Shu-Han Lin ha indetto uno studio allo scopo di confrontare l'efficacia e la sicurezza dei diversi DOAC nei pazienti di età ≥ 75 anni attraverso una network meta-analisi, con particolare attenzione ai sanguinamenti e al sottogruppo di pazienti molto anziani. L'endpoint di efficacia era rappresentato da un composito di ictus ed embolia sistemica; l'endpoint di sicurezza era rappresentato da un composito di sanguinamento maggiore, sanguinamento clinicamente rilevante e intracranico (ictus emorragico, ematoma sottodurale ed emorragia subaracnoidea). Nell'analisi sono stati inclusi sette studi randomizzati e controllati. Dai risultati emerge che il rischio di ictus ed embolia sistemica non differiva significativamente tra i vari DOAC: dabigatran, rivaroxaban e apixaban presentavano rischi sostanzialmente, ma non significativamente, inferiori rispetto al controllo (AVK). Tuttavia, si è osservata una tendenza verso una minore efficacia con edoxaban, che ha avuto risultati simili a quelli degli AVK. Per quanto riguarda la sicurezza, non sono state riscontrate differenze significative nei sanguinamenti maggiori tra ciascun DOAC e gli AVK. Inoltre, si è osservata una tendenza verso un rischio emorragico inferiore con apixaban (RR, 0,64 [IC 95%, 0,35-1,17]) ed edoxaban (RR, 0,74 [IC 95%, 0,51-1,07]). Dabigatran (RR, 0,41 [IC al 95%, 0,28-0,61]), apixaban (RR, 0,34 [IC al 95%, 0,20-0,57]) ed edoxaban (RR, 0,36 [IC al 95%, 0,26-0,49]) hanno mostrato rischi di ICH significativamente più bassi rispetto agli AVK ed a rivaroxaban. Nel trial sono stati inoltre confrontati in termini di efficacia e sicurezza i regimi a dose piena e ridotta dei DOAC: i regimi a dose piena (dabigatran 150 mg due volte al giorno, rivaroxaban 20 mg al giorno, edoxaban 60 mg al giorno e apixaban 5 mg due volte al giorno) hanno mostrato un'efficacia superiore nella prevenzione del cardioembolismo rispetto agli AVK (RR, 0,77 [IC al 95%, 0,68-0,87]) ed ai regimi a dosaggio ridotto (dabigatran 110 mg due volte al giorno, rivaroxaban 15 mg al giorno, edoxaban 30 mg al giorno, apixaban 2.5 mg due volte al giorno) (RR, 0,76 [IC al 95%, 0,62-0,94]). Entrambi i regimi hanno invece presentato rischi di sanguinamento simili a quelli degli AVK, e sono stati associati a rischi di ICH significativamente più bassi. Dal confronto tra gli inibitori del fattore Xa e del fattore IIa è emerso che entrambi sono stati associati ad un minor numero di ictus ed eventi embolici sistemici rispetto agli AVK, seppur con scarsa significatività statistica; per quanto riguarda la sicurezza, sia inibitori del fattore Xa che gli inibitori del fattore IIa hanno mostrato un rischio di sanguinamenti maggiori simile

ed un rischio di sanguinamenti intracranici ridotto rispetto agli AVK. Infine, prendendo in considerazione il sottogruppo di pazienti molto anziani (età ≥ 80 anni), dabigatran, apixaban, edoxaban, ad entrambi i dosaggi, hanno mostrato globalmente rischi di sanguinamento maggiore sovrapponibili a quelli degli AVK. Tuttavia, gli inibitori del fattore Xa sono stati associati ad un profilo di sicurezza migliore in termini di rischio di sanguinamento maggiore rispetto agli AVK (RR, 0,72 [IC al 95%, 0,54-0,97]) e agli inibitori del fattore IIa (RR, 0,58 [IC al 95%, 0,35-0,99]), che hanno evidenziato rischi simili fra loro. Non vi sono in letteratura dati provenienti da trial randomizzati riguardanti efficacia e sicurezza di rivaroxaban in questa categoria di pazienti.

In conclusione, il trial dimostra, seppur con i limiti di una network meta-analisi, che nei pazienti di età ≥ 75 anni l'uso dei DOAC nella FA è associato a minori rischi di ictus ed eventi embolici sistemici rispetto agli AVK, con rischi di sanguinamento simili. Nei pazienti più anziani, i regimi ad alto dosaggio hanno mostrato un'efficacia superiore nel prevenire eventi embolici senza aumentare il rischio di sanguinamento rispetto ai regimi a basso dosaggio e agli AVK. La prevenzione dell'ictus nella FA rimane una questione clinica di crescente importanza e sono necessari ulteriori studi focalizzati sui pazienti più anziani per guidare il trattamento in questa popolazione ad alto rischio sia ischemico che emorragico.

Bibliografia

hu-Han Lin D, Lo HY, Huang KC, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e030380.