

Edoxaban 15 mg nei pazienti anziani con fibrillazione atriale

L'età avanzata rappresenta il principale fattore di rischio associato all'insorgenza di fibrillazione atriale (FA) e ne condiziona il decorso, aumentando significativamente la probabilità di complicanze tromboemboliche. Tuttavia, spesso la terapia anticoagulante viene omessa nel cosiddetto "grande anziano", in quanto considerato ad elevato rischio emorragico per diverse ragioni quali la percezione di fragilità o la storia di insufficienza renale, di episodi emorragici o cadute.

Nel trial di fase 3 ENGAGE AF-TIMI 48, edoxaban ad entrambi i dosaggi di 60 e 30 mg (rispettivamente ridotti a 30 e 15 mg in caso di presenza di criteri specifici) si era dimostrato non inferiore a warfarin nella prevenzione di eventi tromboembolici e superiore per quel che riguarda gli eventi emorragici maggiori. In realtà, il dosaggio di 30 mg non è poi stato approvato in quanto dimostratosi meno efficace del warfarin nella prevenzione dell'ictus. Tuttavia, nell'ENGAGE AF-TIMI 48 solo il 17% dei partecipanti aveva un'età superiore agli 80 anni.

Il trial *Edoxaban Low-Dose for Elder Care Atrial Fibrillation Patients* (ELDERCARE-AF) è stato sviluppato per verificare se edoxaban al dosaggio di 15 mg potesse avere un ruolo nel paziente ultraottantenne con FA non valvolare non considerato candidabile alla terapia anticoagulante orale. In particolare, tra i criteri per la non candidabilità sono stati considerati un filtrato glomerulare (GFR) ridotto (15-30 ml/minuto), storia di sanguinamento gastrointestinale o in un organo critico, basso peso corporeo (<45kg), uso prolungato di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o antiaggreganti. Il dosaggio di 15 mg è stato scelto considerando che il sottogruppo di pazienti che nel trial originario assumeva tale dose ha presentato meno eventi emorragici maggiori rispetto a warfarin (1.5% vs. 4.9%), a parità di eventi ischemici (2.4% vs. 2.2%). Inoltre, uno studio giapponese antecedente aveva dimostrato una concentrazione plasmatica di edoxaban simile tra chi assumeva 15 mg in presenza di un GFR di 15-30 ml/min e chi assumeva 30 o 60 mg con GFR>50 ml/min.

Nel trial ELDERCARE-AF sono stati randomizzati 984 pazienti al trattamento con edoxaban 15 mg o placebo. Di questi, 303 non hanno completato lo studio (principalmente per ritiro del consenso o decesso). All'analisi *intention-to-treat*, l'end-point primario di ictus o embolia sistemica si è verificato in 15 soggetti del gruppo edoxaban e 44 del gruppo placebo (2.3 vs. 6.7% pazienti/anno; HR 0.34, 95% CI, 0.19-0.61; P<0.001). Non sono state osservate invece differenze in termini di mortalità per tutte le cause (9.9% nel gruppo edoxaban vs. 10.2% nel placebo; HR, 0.97; 95% CI, 0.69-1.36), né nel tasso di eventi emorragici maggiori peraltro con un trend in aumento (3.3% vs. 1.8% rispettivamente; HR 1.87, 95% CI, 0.90-3.89; P=0.09). Inoltre nel gruppo edoxaban sono stati osservati più sanguinamenti gastrointestinali. Questo dato era atteso e, dato il numero limitato di pazienti nell'analisi condizionato dal cospicuo tasso di abbandono dello studio, non è possibile escludere che la significatività sarebbe stata raggiunta in un trial più ampio. È opportuno d'altra parte considerare che la popolazione del trial era interamente giapponese, e nell'etnia asiatica è nota una maggior predisposizione al sanguinamento. Un altro aspetto da tenere presente è che la popolazione del trial è piuttosto eterogenea, e racchiude pazienti percepiti ad alto rischio emorragico per le ragioni più svariate. In effetti, un'analisi per sottogruppi presentata nell'articolo evidenzia uno svantaggio di edoxaban in termini di efficacia in coloro che assumevano FANS (aspirina nella maggior parte dei casi). Allo stesso modo è possibile supporre che esistano differenze anche in termini di sicurezza tra i diversi sottogruppi.

In conclusione, nonostante questi risultati non possano essere generalizzati, il trial pone le basi per un'alternativa efficace e relativamente sicura nella fascia di pazienti attualmente maggiormente sottotrattata, da utilizzare applicando sempre il giudizio clinico nella selezione del candidato.

Bibliografia

Okumura K et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020 Aug 30; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012883>)

Formattato: Italiano (Italia)