

## Un regime antitrombotico basato su Edoxaban e vitamina K dopo *stenting* coronarico efficace in pazienti con fibrillazione atriale: lo studio ENTRUST-AF PCI

Le attuali linee guida internazionali raccomandano nei pazienti con fibrillazione atriale che vadano incontro a rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI) con *stenting* un breve periodo di tripla terapia con anticoagulante orale, aspirina e clopidogrel (inibitore del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>), seguito da un periodo di doppia terapia con anticoagulante orale più aspirina o clopidogrel fino a un anno dall'angioplastica. Fino ad oggi, però, nessuno studio randomizzato aveva testato in modo esteso gli effetti di edoxaban, un anticoagulante orale non-antagonista della vitamina K (NOAC), in associazione con terapia antiplastrinica nei pazienti con fibrillazione atriale che abbiano subito PCI. Vranckx ed colleghi si sono proposti di valutare la sicurezza di edoxaban in combinazione con un inibitore del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> in tali pazienti.

Nell'arco di un anno, in questo studio multicentrico randomizzato di fase 3b, sono stati arruolati circa 1506 pazienti, assegnati in modo casuale ad un regime di edoxaban (n = 751) o antagonisti della vitamina K (VKA, n = 755). La randomizzazione è stata 1:1, nell'intervallo di tempo dopo PCI compreso tra le 4 ore e i 5 giorni, utilizzando un sistema *web-based* di randomizzazione centrale. I regimi terapeutici previsti erano: edoxaban (60 mg una volta al giorno) più un inibitore del P2Y<sub>12</sub> per 12 mesi o un VKA più un inibitore del P2Y<sub>12</sub> e aspirina (100 mg una volta al giorno), per 1-12 mesi. La dose di Edoxaban è stata ridotta a 30 mg al giorno se erano presenti uno o più fattori già ben noti di riduzione della dose quali clearance della creatinina tra 15 e 50 mL/min, peso corporeo ≤60 kg o uso concomitante di inibitori della P-glicoproteina. L'*endpoint* primario era costituito da un composito di sanguinamento maggiore o "non maggiore ma clinicamente rilevante" entro i 12 mesi. L'analisi primaria è stata condotta nella popolazione *intention-to-treat* e in tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco.

ENTRUST-AF PCI era uno studio in aperto, di non inferiorità, che ha valutato "in cieco" i dati provenienti da 186 centri di arruolamento, distribuiti su 18 diversi paesi. La mediana dell'intervallo di tempo trascorso dalla PCI alla randomizzazione è stata di 45-60 min (range interquartile, 22.2–76.2). Gli eventi emorragici maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti, si sono verificati in 128 (17%) di 751 pazienti (tasso di eventi annualizzato 20.7%) con il regime di edoxaban e 152 (20%) di 755 pazienti (tasso di eventi annualizzati 25.6%) con il regime con VKA; *hazard-ratio* 0.83 (IC 95% 0.65–1.05; P=0.0010 per non inferiorità, ma P=0.1154 per superiorità). Si è riscontrata dunque una tendenza verso un minor sanguinamento con edoxaban, anche se non c'è stata la dimostrazione di una superiorità statistica. Percentuali simili tra i due trattamenti si sono anche osservate per il risultato principale di efficacia – il composito di morte cardiovascolare, ictus, eventi embolici sistemici, infarto miocardico spontaneo e trombosi di stent. Globalmente, dunque, lo studio, in linea con quelli precedenti basati su rivaroxaban (PIONEER-AF), dabigatran (RE-DUAL PCI) e apixaban (AUGUSTUS), dimostra ragionevolmente che un regime di doppia terapia antitrombotica (con un NOAC) fa sanguinare di meno che una tripla terapia (comprendente il VKA) – cosa questa per la verità abbastanza scontata. Le dimensioni dello studio non consentono tuttavia ancora di stabilire la equi-efficacia per eventi ischemici, e il numero leggermente più alto di tali eventi nel gruppo che omette l'aspirina fa pensare che almeno nelle fasi iniziali, nella maggior parte dei pazienti, è opportuna la continuazione anche dell'aspirina.

Per i pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a PCI, una strategia di trattamento antitrombotico che prevenga sia il sanguinamento che i potenziali eventi coronarici è fondamentale. In quest'ottica, i risultati dello studio ENTRUST-AF PCI supportano globalmente l'uso di una duplice terapia antitrombotica (edoxaban più un inibitore del P2Y<sub>12</sub>), come alternativa alla triplice terapia basata su AVK, un inibitore del P2Y<sub>12</sub> e aspirina da 1 a 12 mesi dopo l'angioplastica con *stenting*.

### Fonte:

Vranckx, P. et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary *stenting* in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019 Sep 2. pii: S0140-6736(19)31872-0.