

Anticoagulanti e fibrillazione atriale: alla ricerca della perfezione

Toledo Lima De Alcantara JP, da Rosa Götz WX, Pedro Enrique Ortiz Amaral PE, et al. Factor XI inhibitors versus direct oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events and safety in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart & Lung* 2026; 78: 102739

Parole chiave: fattore XI, fibrillazione atriale, metanalisi.

È da tempo stabilito che uno dei cardini della terapia della fibrillazione atriale (la più comune aritmia cardiaca) è rappresentato dall'uso degli anticoagulanti per prevenire le complicanze emboliche. Per lungo tempo gli unici anticoagulanti orali disponibili sono stati gli anti vitamina K (dicumarolici), poi affiancati (e praticamente sostituiti quasi completamente) dagli anticoagulanti diretti (DOAC), più efficaci e meno gravati da rischi emorragici. Ancora oggi, una fascia di pazienti con fibrillazione atriale non riceve un'anticoagulazione adeguata a causa dell'elevato rischio emorragico. Da relativamente poco tempo è comparsa una nuova classe di farmaci, definiti inibitori del fattore XI/XIa in base al loro sito di attacco nella catena coagulativa. Questi farmaci sono stati ideati per ottenere un'adeguata prevenzione dello stroke, insieme a una riduzione delle complicanze emorragiche maggiori. Della classe degli inibitori del fattore XI/XIa fanno parte anticorpi monoclonali (abelacimab, osacimab ecc.), piccole molecole (milvexian, asundexian ecc.) e altri (aptameri, peptidi ecc.).

I dati in letteratura sono già numerosi, ma il merito di questo gruppo di ricercatori brasiliani è stato quello di effettuare una metanalisi dei risultati disponibili, per trarre conclusioni sufficientemente solide per l'uso clinico di questi prodotti.

De Alcantara e coll., hanno analizzato la letteratura con l'obiettivo di comparare l'efficacia e la sicurezza di questa categoria di anticoagulanti con quella dei DOAC. L'endpoint primario era l'incidenza di emorragie maggiori secondo la classificazione ISTH. Gli endpoint secondari erano rappresentati dagli eventi ischemici, dalle emorragie clinicamente rilevanti non maggiori (CRNM) e dalla mortalità per tutte le cause.

Sono stati presi in considerazione gli RCT: OCEANIC-AF, AZALEA-TIMI 71, PACIFIC-AF e LIBREXIA-AF, per un totale di 16852 pazienti.

I risultati hanno evidenziato una significativa riduzione delle emorragie maggiori ISTH (0.40% vs 1.32% - OR 0.30) e delle emorragie CRNM (1.53% vs 3.94% - OR 0.38), ma il rischio ischemico è aumentato in modo altrettanto significativo (1,12% vs 0.35% - OR 3.20). La mortalità globale è comunque risultata modestamente, ma significativamente ridotta (1.37% vs 1.68% - OR 0.81). Gli autori discutono in modo dettagliato sia la letteratura generale sia quella specifica sui singoli farmaci, nonché i limiti della loro metanalisi.

La conclusione che pongono all'attenzione del mondo scientifico è che questa categoria di farmaci ha sicuramente mostrato un ottimo profilo di sicurezza, a prezzo, però, di una minore efficacia: ciò rende al momento non percorribile la strada di un'ampia sostituzione dei DOAC con gli inibitori del fattore XI/XIa. In ogni caso, questi risultati rappresentano un'opportunità per condurre futuri trial accurati, eventualmente con dosaggi specifici e popolazioni in studio ben caratterizzate.

Per saperne di più

1. Giubilato S, Capodanno DG. Factor XI inhibition in atrial fibrillation: where do we stand?. *Ital Cardiol* 2026; 3:198-205. doi: 10.1714/4650.4664
2. Bernardi FF, Bianco D, Lanzillo R, et al. Direct Oral Anti-Xa Anticoagulants and the Future of Factor XI/FXIIa Inhibition: A New Paradigm in Thrombosis Prevention. *Pharmacy* 2026;14(1):19. doi: 10.3390/pharmacy14010019.
3. Campanella F, Barreca F, Giubilato S, et al. Targeting Factor XI for Safer Anticoagulation: Emerging Data and Future Directions. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2026 Jan 25. doi: 10.1007/s40256-025-00787-0.

(Mario Cavazza)