

RIVAROXABAN IN PAZIENTI CON CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA E ARTERIOPATIA OBLITERANTE. RAZIONALE E RISULTATI

S. Savonitto, S. Pelizzoli, A. M. Selva

Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco.

Abstract

I pazienti con aterosclerosi clinicamente evidente o con precedenti eventi vascolari sono a rischio elevato di complicanze ischemiche. Un attento controllo dei fattori di rischio cardiovascolare ha dimostrato di migliorare la prognosi, verosimilmente attraverso il rallentamento della progressione dell'aterosclerosi. La prevenzione delle complicanze occlusive si basa invece sulle terapie antitrombotiche. Finora, tale obiettivo è stato perseguito mediante terapia antiplastrinica con aspirina e inibitori del recettore P2Y₁₂. La terapia anticoagulante a dosi piene con inibitore della vitamina K, efficace in alcune indicazioni arteriose, è gravata da elevato rischio emorragico e scarsa aderenza nel lungo termine. Nello studio COMPASS, l'associazione di aspirina a una dose dell'inibitore del fattore Xa, rivaroxaban, pari a un quarto di quella utilizzata nella fibrillazione atriale, ha ridotto di oltre il 20% l'incidenza di eventi cardiovascolari anche fatali in pazienti con malattia aterosclerotica pluridistrettuale. Anche gravi complicanze periferiche, come l'ischemia critica degli arti e le amputazioni distrettuali sono state significativamente ridotte. L'entità di tale effetto preventivo è risultata pari e additiva a quella di altre terapie preventive riconosciute, quali statine, ACE-inibitori e la stessa aspirina. Rispetto alla sola aspirina, la combinazione con bassa dose di rivaroxaban è gravata da un significativo aumento del rischio emorragico che richiede una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

L'ATeroSclerosi (ATS) è una patologia cronica degenerativa delle arterie che riconosce i fattori di rischio tradizionali ("di Framingham"), quali età avanzata, ipertensione arteriosa, fumo, diabete e dislipidemia, oltre al sesso maschile e alla scarsa attività fisica. Questi fattori di rischio e una predisposi-

zione individuale o familiare contribuiscono nella stragrande maggioranza dei casi allo sviluppo della patologia nelle sue localizzazioni più o meno estese, spesso polidistrettuali. Le più recenti Linee Guida ESC sulla diagnosi e il trattamento dell'arteriopatia periferica¹ dichiarano innanzitutto che il riscontro di una manifestazione di ATS in un territorio vascolare implica un aumento del rischio CardioVascolare (CV) globale, per cui "ogni territorio vascolare affetto da ATS deve essere considerato un marker di rischio CV".

La prevenzione degli eventi CV maggiori (MACE) e periferici (MALE) è innanzitutto da perseguire a lungo termine attraverso il trattamento aggressivo dei fattori di rischio CV maggiori e, con particolare riguardo all'arteriopatia periferica, a totale astensione dal fumo e modifiche dietetiche e dello stile di vita². Le statine³ e l'inibitore della PCSK9 evolocumab⁴ hanno dimostrato di ridurre MACE e MALE nel lungo termine. Il trattamento dell'ipertensione arteriosa, particolarmente con ACE-inibitori e sartani⁵ ha dimostrato di ridurre gli eventi CV in pazienti con arteriopatia polidistrettuale. Il diabete mellito è chiaramente un fattore di rischio per arteriopatia periferica, oltre che coronarica, ma i dati sull'efficacia delle terapie ipoglicemizzanti nel ridurre il rischio di MACE e MALE non sono conclusivi, e le Linee Guida PAD del 2017 neppure menzionano il trattamento del diabete tra le misure preventive¹.

D'altra parte, le complicanze occlusive, con i conseguenti danni acuti o cronici a livello degli organi, sono di natura trombotica e, come tali, potenzialmente bersaglio terapeutico per i farmaci antitrombotici. In generale, le evidenze sull'efficacia delle terapie antitrombotiche nell'arteriopatia periferica sono modeste. Le indicazioni terapeutiche nei pazienti rivascolarizzati sono per lo più estrapolate da quelle sull'angioplastica coronarica⁶. Ancora meno chiare e concordi sono le indicazioni relative ai pazienti asintomatici, che pure sono a rischio aumentato di MACE⁷.

Efficacia preventiva dei farmaci antiplastrinici in pazienti con arteriopatia periferica

Le attuali Linee Guida ESC sull'arteriopatia periferica (che comprendono i pazienti con malattia degli arti inferiori e quelli con malattia carotidea) raccomandano l'utilizzo di terapie antitrombotiche nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari, in presenza di sintomi e dopo procedure di rivascolarizzazione¹. I messaggi chiave sono i seguenti:

- nei pazienti con stenosi carotidea >50%, pur in assenza di dati specifici, è indicata una Terapia AntiPlastrinica (APT) singola con aspirina 75 mg (clopidogrel in caso di intolleranza) che diventa Doppia (DAPT) per almeno un mese dopo stenting carotideo. DAPT con aspirina e clopidogrel può essere considerata anche per il primo mese dopo TIA a fronte di un singolo studio di piccole dimensioni⁸.
- Nei pazienti con malattia degli arti inferiori, la APT non è raccomandata nei casi asintomatici, ma lo è in quelli sintomatici o dopo rivascolarizzazione⁹. In pazienti sintomatici, clopidogrel è il farmaco di prima scelta, rispetto ad aspirina, sulla base di un'analisi post-hoc dello studio CAPRIE¹⁰, con riduzione del 24% della mortalità CV e del 22% dei MACE. In alternativa, può essere utilizzato ticagrelor, dimostratosi non superiore a clopidogrel nello

studio EUCLID ¹¹. La DAPT è attualmente raccomandata solo nel primo mese dopo rivascolarizzazione ¹.

- La terapia anticoagulante è raccomandata solo se esistono altre indicazioni comprovate (fibrillazione atriale, protesi valvolari, malattia tromboembolica venosa), e può essere associata a APT nel caso di recente rivascolarizzazione.

Terapia antiplastrinica in pazienti con cardiopatia ischemica e arteriopatia periferica

Per inquadrare correttamente l'efficacia preventiva dei farmaci antitrombotici, con il relativo aumento di rischio emorragico, bisogna considerare che, tra i pazienti con cardiopatia ischemica, quelli con arteriopatia polidistrettuale hanno caratteristiche cliniche decisamente più gravi ¹² e, anche dopo correzione per altri determinanti prognostici, sono a maggior rischio di eventi cardiovascolari primari e ricorrenti, anche fatali ¹³.

Le indicazioni più solide, ancorché in evoluzione sulla base di dati recenti, sulla terapia antitrombotica nella cardiopatia ischemica (CAD) sono quelle relative ai pazienti infartuati ¹⁴. Tra i pazienti con arteriopatia periferica e pregressa Sindrome Coronarica Acuta (SCA), il prolungamento della DAPT oltre i primi 12 mesi dall'evento indice ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio composito di morte, infarto o eventi cerebrovascolari nello studio PRODIGY [HR 0.54 (95% CI 0.31-0.95)] ¹⁵. Nello studio PEGASUS, che ha confrontato DAPT con ticagrelor (60 o 90 mg) e aspirina verso la sola aspirina in pazienti con infarto miocardico tra 1 e 3 anni precedenti, il 5% dei pazienti aveva arteriopatia periferica. In questi pazienti, la DAPT con ticagrelor (dosi combinate) e aspirina ha avuto un effetto particolarmente benefico con una riduzione assoluta di MACE di 4.1% (NNT= 25) e un aumento del rischio emorragico di solo 0.12% (NNH = 834) ¹⁶. In aggiunta alla prevenzione delle recidive ischemiche, nei pazienti con arteriopatia periferica le dosi combinate di ticagrelor hanno significativamente ridotto il rischio di ischemia critica degli arti e di rivascolarizzazione periferica (HR 0.65; 95% CI 0.44–0.95) ¹⁶.

Lo studio COMPASS: un cambio di paradigma

Lo studio Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) ¹⁷ ha testato in oltre 27.000 pazienti l'ipotesi, alternativa a quella unicamente antiplastrinica, che una terapia puramente anticoagulante con blocco selettivo del fattore Xa, o una combinazione di aspirina e dose dimezzata di anti Xa possano essere superiori alla APT con la sola aspirina in pazienti con malattia aterosclerotica stabile. I pazienti non dovevano avere indicazione a DAPT o a piena anticoagulazione. Le dosi di rivaroxaban erano 5 mg due volte al dì come monoterapia, o 2.5 mg 2 volte al dì in associazione a 100 mg di aspirina. Giova ricordare che queste dosi non hanno una dimostrata attività anticoagulante di portata tale da garantire un'adeguata protezione cardioembolica in pazienti con fibrillazione atriale, in cui le dosi approvate di rivaroxaban sono 20 e 15 mg al dì in relazione al filtrato glomerulare.

I criteri di arruolamento prevedevano caratteristiche di alto rischio in pre-

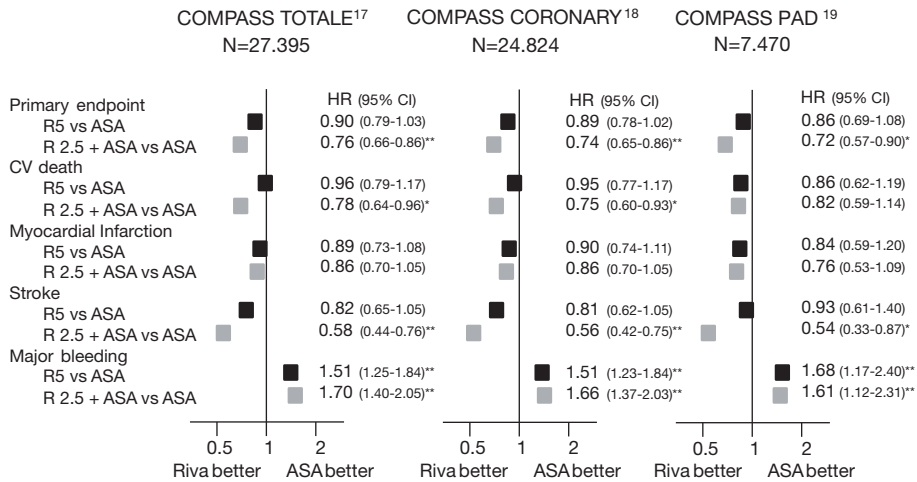
venzione secondaria, ovvero storia di infarto miocardico nei 20 anni precedenti, malattia coronarica multivasale sintomatica, pregresso by-pass aortocoronarico o pregressa angioplastica multivasale, e/o presenza di malattia vascolare periferica (pregressi interventi chirurgici o percutanei su vasi periferici, amputazione d'arto per vasculopatia obliterante, malattia carotidea). Qualora i pazienti fossero di età inferiore ai 65 anni, al fine di essere arruolati dovevano presentare malattia aterosclerotica in più di un distretto oppure avere almeno 2 fattori di alto rischio tra diabete mellito, insufficienza renale almeno lieve, scompenso cardiaco, fumo attivo di sigaretta e pregresso evento ischemico cerebrale non lacunare. Lo studio ha escluso pazienti a elevato rischio emorragico, pregresso ictus emorragico o lacunare, insufficienza cardiaca avanzata e severa insufficienza renale. Circa il 90% era affetto da malattia coronarica e il 30% da arteriopatia periferica. Oltre il 60% dei pazienti aveva storia di infarto miocardico. Lo studio è stato interrotto precocemente per evidente superiorità del gruppo aspirina + rivaroxaban nel ridurre l'endpoint primario composito di mortalità cardiovascolare, ictus e infarto miocardico dopo un follow-up medio di 23 mesi.

Globalmente, il miglior rapporto rischio/beneficio è stato dimostrato dalla combinazione di rivaroxaban 2.5 mg x 2 e aspirina 100 mg: come mostrato nella figura 1, questa terapia ha ridotto significativamente il rischio dell'endpoint ischemico composito (-24%), la mortalità cardiovascolare (-22%), e l'ictus (-42%): quest'ultimo effetto è stato ottenuto per riduzione del 49% dell'ictus ischemico ($p < 0.001$), mentre quello emorragico (molto più raro) è aumentato del 49% (n.s.). D'altro canto, la monoterapia con rivaroxaban 5 mg x 2 non ha mostrato lo stesso effetto protettivo nei confronti degli eventi ischemici. Entrambe le strategie a base di rivaroxaban hanno tuttavia aumentato di oltre il 50% il rischio di sanguinamento maggiore rispetto alla monoterapia con aspirina.

Due sottoanalisi prespecificate sono state condotte sui pazienti in cui il principale criterio di arruolamento era la coronaropatia (91% della popolazione totale)¹⁸ e in quelli prevalentemente inclusi per arteriopatia periferica (27% della popolazione)¹⁹. È evidente per sottrazione che il 18% della popolazione aveva sia coronaropatia che arteriopatia periferica, ma questo ulteriore sottogruppo non è stato analizzato a parte. Come mostrato nella figura 1, i risultati di queste sottoanalisi sono pressoché sovrapponibili rispetto a quella principale, con ampiezza maggiore dei limiti di confidenza dovuti alla minore numerosità.

Risultati con rivaroxaban in confronto ad aspirina nei pazienti con arteriopatia periferica

Il sottogruppo di pazienti con arteriopatia periferica era veramente rimarchevole per complessità e costituiva di per sé un trial di grandi dimensioni con 7.470 pazienti nei tre gruppi. Il 44% dei pazienti era diabetico, l'80% aveva arteriopatia sintomatica, il 27% aveva già subito interventi vascolari e oltre il 4% amputazioni. Come mostrato nella figura 1, il rischio dell'endpoint primario è stato ridotto dalla terapia combinata del 28% ($p = 0.0047$), la mortalità cardiovascolare del 18% (NS), quello di infarto del 24% (NS) e quello di ic-



P value: * <0.05 ; ** <0.001

Fig. 1. Effetto di rivaroxaban 5 mg x 2, e di rivaroxaban 2.5 mg x 2 associato ad aspirina 100 mg, in confronto ad aspirina 100 mg nello studio COMPASS¹⁷ e nelle due sottoanalisi relative ai pazienti con coronaropatia¹⁸ e a quelli con arteriopatia periferica¹⁹ (PAD). I dati sono espressi come Hazard Ratio (HR) e limiti di confidenza 95% (95% CI).

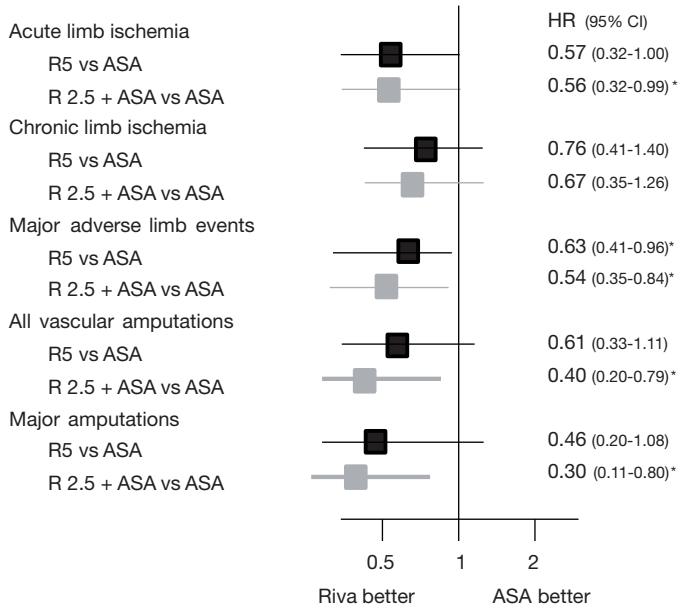
tus del 48% ($p<0.05$), a fronte di un aumento del 61% del rischio emorragico ($p=0.0089$).

Di grande interesse la valutazione dei MALE, che comprendevano gli eventi ischemici acuti a carico degli arti e le amputazioni periferiche¹⁹. Nonostante le caratteristiche di altissimo rischio della popolazione, e nonostante il fatto che circa il 25% dei pazienti perseverassero nel vizio tabagico, il rischio totale di MALE, che comprendeva ischemia acuta e cronica e amputazioni, è risultato del 2.2% con aspirina a 23 mesi di follow-up medio (1% per anno). Tale rischio è risultato pressoché dimezzato con rivaroxaban, soprattutto con 2.5 mg associati ad aspirina. Riduzioni significative sono state ottenute con rivaroxaban 2.5 x 2 e aspirina nel rischio di MALE e amputazioni totali o maggiori (fig. 2). Tali dati si riferiscono al rischio di primo evento dopo la randomizzazione. Il rischio di successive complicanze nei 128 pazienti che sono andati incontro a MALE nel corso dello studio era drammaticamente peggiore: nell'anno successivo all'evento, il 61.5% andava incontro ad un'ulteriore ospedalizzazione, il 20.5% ad amputazione vascolare, l'8.3% a morte. Globalmente, il rischio di questi ulteriori eventi vascolari è stato ridotto del 24% ($p=0.02$) con rivaroxaban 2.5 x 2 più ASA nei confronti della sola ASA²⁰.

Il ruolo di rivaroxaban nella prevenzione secondaria della malattia aterosclerotica

Il ruolo della duplice terapia con bassa dose di rivaroxaban e aspirina nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari in pazienti con malattia aterosclerotica è stato riassunto in un autorevole editoriale pubblicato nel 2018

COMPASS PAD¹⁹ N=7.470



P value: *<0.05

Fig. 2. Effetto di rivaroxaban 5 mg x 2, e di rivaroxaban 2.5 mg x 2 associato ad aspirina 100 mg, in confronto ad aspirina 100 mg nel sottogruppo di pazienti con arteriopatia periferica¹⁹ (PAD) nello studio COMPASS. I dati sono espressi come Hazard Ratio (HR) e limiti di confidenza 95% (95% CI).

sullo *European Heart Journal*²¹. Premesso che tutte le terapie antitrombotiche, da sole o combinate, aumentano il rischio emorragico in relazione alla potenza del farmaco, alle dosi e al numero di farmaci associati, e premessa la primaria importanza dell'abbattimento dei fattori di rischio "di Framingham", anche la DAPT con clopidogrel, ticagrelor o vorapaxar aveva in precedenza dimostrato di ridurre gli eventi ischemici in confronto alla sola aspirina²¹. Tuttavia, l'entità dell'efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari e periferici si è dimostrata maggiore per l'associazione di bassa dose di rivaroxaban e aspirina rispetto alle varie strategie di DAPT e, soprattutto, questa strategia terapeutica ha dimostrato una riduzione della mortalità cardiovascolare e totale non osservata con le strategie DAPT. L'effetto di riduzione degli eventi cardiovascolari con la bassa dose di rivaroxaban (-24%) si è dimostrato additivo a quello di aspirina (-19%), terapie antiipertensive (-20%), ACE-inibitori (-18%) e riduzione di LDLc (-21% per mMol), oltre che della rivascolarizzazione nei casi a maggior rischio. L'effetto additivo di queste terapie sembra anche dimostrato dalla mortalità cardiovascolare decrescente osservata negli ultimi trent'anni sia nella popolazione generale che nei gruppi di controllo dei trial di prevenzione secondaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al*; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39:763-816
- 2) *Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al*. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37:2315-81
- 3) *Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ*. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35:2902-09
- 4) *Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al*. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137:338-350
- 5) *Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR*. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med* 2015; 20:237-244
- 6) *Hess CN, Norgren L, Ansel GM, et al*. A structured review of antithrombotic therapy in peripheral artery disease with a focus on revascularization: a TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) initiative. *Circulation* 2017; 135:2534-55
- 7) *Hess CN, Hiatt WR*. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease in 2018. *JAMA* 2018; 319:2329-30
- 8) *Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al*. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005; 111:2233-40
- 9) *Patrono C, Morais J, Baigent C, et al*. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:1760-76
- 10) *CAPRIE Steering Committee*. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39
- 11) *Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al*. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017; 376:32-40
- 12) *De Luca L, Di Pasquale G, Gonzini L, et al*. Trends in Management and Outcome of Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes and Peripheral Arterial Disease. *Eur J Int Med* 2018. Aug 25. pii: S0953-6205(18)30337-6. doi: 10.1016/j.ijim.2018.08.010. [Epub ahead of print]
- 13) *Criqui MH, Aboyans V*. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116:1509-26
- 14) *Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al*. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39:213-260
- 15) *Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, et al*. Prolonged vs short duration of dual an-

- tiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease: a subgroup analysis of the PRODIGY randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1:795-803
- 16) *Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al.* Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2719-28
 - 17) *Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.* Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1319-30
 - 18) *Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391:205-218
 - 19) *Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391:219-229
 - 20) *Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al.* Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:2306-15
 - 21) *Fox KAA, Eikelboom JW, Anand SS, et al.* Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? *Eur Heart J* 2018; epub Jun 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy347