

## Rivaroxaban nei pazienti sottoposti a TAVR – Il trial GALILEO

In pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica transcateretere (TAVR), una strategia anticoagulante orale costituita da rivaroxaban al dosaggio di 10 mg al giorno si è associata ad un maggior tasso di morte e complicanze tromboemboliche, oltre che ad un maggior tasso di sanguinamenti, rispetto ad una strategia antiaggregante piastrinica. Questi i risultati del trial GALILEO, recentemente presentati all'annuale convegno dell'*American Heart Association*, tenutosi lo scorso novembre a Philadelphia, e contestualmente pubblicati sulla rivista *The New England Journal of Medicine*.

Lo studio è nato dal presupposto che nei pazienti sottoposti a TAVR sono frequentemente osservate complicanze tromboemboliche come ictus, embolie sistemiche e tromboembolismo venoso. Inoltre numerosi studi osservazionali hanno messo in evidenza un tasso non trascurabile di trombosi a carico dei lembi della protesi, così come già ampiamente dimostrato in precedenza a carico delle bioprotesi impiantate per via chirurgica. Una terapia anticoagulante potrebbe essere quindi di beneficio in tali pazienti, sebbene le attuali linee guida internazionali raccomandino la sola duplice terapia antiaggregante per i primi 6 mesi dopo TAVR a meno di concomitanti indicazioni all'anticoagulazione orale (fibrillazione atriale, tromboembolismo venoso, etc.). Tali raccomandazioni sono tuttavia basate più su pareri di esperti (livello di evidenza C) che su dati sperimentali oggettivi, e ad oggi risulta ancora dibattuto il più corretto "cocktail" antitrombotico da utilizzare in questi pazienti.

Nel GALILEO, 1644 pazienti sottoposti a TAVR, e senza una contingente indicazione alla terapia anticoagulante, sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban al dosaggio giornaliero di 10 mg associato ad aspirina 75-100 mg/die per i primi 3 mesi, o aspirina al dosaggio giornaliero di 75-100 mg associata a clopidogrel 75 mg/die per i primi 3 mesi. Il trial è stato interrotto precocemente dal *monitoring board* per questioni di sicurezza. Ad un follow-up mediano di 17 mesi, l'endpoint primario di efficacia, costituito da morte ed eventi tromboembolici, si è osservato in una percentuale significativamente maggiore di pazienti del gruppo rivaroxaban rispetto al gruppo antiaggreganti (9.8% vs 7.2% persone-anno; hazard ratio (HR) 1.35, 95% CI 1.01-1.81; P=0.04). In particolare, non si sono evidenziate differenze significative nei due gruppi in termini di eventi ischemici e/o embolici, mentre si sono registrate più morti nel gruppo rivaroxaban rispetto al gruppo antiaggreganti (5.8% vs 3.4% persone-anno; HR 1.69; 95% CI 1.13-2.53). Tra queste solo quelle di origine non cardiovascolare sono risultate significativamente prevalenti nel gruppo rivaroxaban (HR 2.67; 95% CI 1.33-5.35). Inoltre i sanguinamenti maggiori, disabilitanti o "life-threatening" sono risultati numericamente più frequenti nel gruppo rivaroxaban (4.3% vs 2.8% persone-anno; HR 1.50; 95% CI 0.95-2.37; P=0.08).

L'eccesso di morti nel gruppo rivaroxaban non è stato comunque direttamente correlabile al maggior numero di eventi emorragici, secondo gli autori. Analizzando i pazienti del gruppo rivaroxaban deceduti, pochi di essi avevano avuto un sanguinamento maggiore, un infarto miocardico o un ictus nei 30 giorni precedenti la morte. Inoltre la maggior parte delle morti sono avvenute dopo sospensione del farmaco sperimentale, ed in effetti le differenze di mortalità intergruppo risultano mitigate dall'analisi *on-treatment*, rispetto a quella *intention-to-treat*.

Nel sottostudio denominato GALILEO-4D, che ha indagato le trombosi di protesi, la percentuale di pazienti con una ridotta motilità dei leaflet valvolari è risultata minore nel gruppo rivaroxaban (2.1% vs 10.9%, p=0.014), così come la percentuale di pazienti in cui si è osservato ispessimento dei foglietti valvolari (12.4% vs. 32.4%, p < 0.05).

In conclusione, lo studio non ha dimostrato un beneficio della strategia anticoagulante con rivaroxaban 10 mg rispetto alla terapia antiaggregante piastrinica, ad oggi raccomandata come *gold standard* dalle linee guida. Si è osservato altresì un preoccupante eccesso di morti non cardiovascolari, la cui ragione risulta però di difficile interpretazione, ed un prevedibile incremento del rischio di sanguinamenti maggiori. Il sottostudio sulle trombosi di protesi ha invece evidenziato un evidente beneficio del rivaroxaban rispetto alla terapia antiaggregante rispetto a questo esito. Rimane ad oggi irrisolto il dubbio se un dosaggio diverso di rivaroxaban avrebbe potuto conferire un miglior rapporto rischio-beneficio.

### Fonti:

Dangas GD, Tijssen JG, Wöhrle J, et al., on behalf of the GALILEO Investigators. A Controlled Trial of Rivaroxaban After Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2019;Nov 16:[Epub ahead of print].

De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, et al., et al., on behalf of the GALILEO-4D Investigators. Reduced Leaflet Motion After Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2019;Nov 16:[Epub ahead of print].