

Rivaroxaban nell'arteriopatia periferica sottoposta a rivascolarizzazione: risultati del trial VOYAGER PAD

La rilevanza prognostica dell'arteriopatia periferica (PAD) è spesso stata correlata alla coesistenza di altre manifestazioni aterosclerotiche coronariche o cerebrovascolari. Tuttavia, nonostante l'associazione subclinica sia frequente, solo il 30% dei pazienti ha una patologia severa e solo nel 10-20% dei casi è presente una storia di infarto miocardico. D'altra parte, le manifestazioni della PAD sono spesso invalidanti e l'incidenza di ischemia critica d'arto, al contrario della coronaropatia (CAD), è in continuo incremento, specialmente tra i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione. Dal punto di vista farmacologico, è stato dimostrato come il rischio di sviluppare questa seria complicanza sia attenuato mediante la terapia con vorapaxar, un inibitore dell'attivazione piastrinica trombino-mediata, o con l'associazione di aspirina (ASA) e rivaroxaban al dosaggio di 2.5 mgx2 (trial COMPASS).

A partire da questa osservazione è nato il trial in doppio cieco Vascular Outcomes Study of ASA Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for PAD (VOYAGER PAD), disegnato per verificare se l'associazione di rivaroxaban (2.5 mg x2) ed ASA rispetto a sola ASA riducesse l'endpoint composito di ischemia acuta d'arto, amputazioni maggiori per causa vascolare, infarto miocardico, ictus ischemico o morte cardiovascolare in pazienti con PAD sintomatica sottoposti a rivascolarizzazione.

Un totale di 6564 pazienti è stato randomizzato entro 10 giorni dalla procedura (nel 35% dei casi chirurgica). A tre anni l'incidenza dell'endpoint primario è stata di 17.3% vs. 19.9 rispettivamente (HR 0.85, 95% CI 0.76-0.96; P=0.009). L'endpoint principale di sicurezza, definito come sanguinamenti maggiori secondo la classificazione TIMI, si è verificato in 62 pazienti nel gruppo rivaroxaban e in 44 pazienti nel gruppo placebo (2.65% vs. 1.87%; HR 1.43; 95% CI 0.97-2.10; P=0.07). I sanguinamenti maggiori secondo ISTH (endpoint secondario) sono stati superiori nel gruppo rivaroxaban (5.94% vs. 4.06%; HR 1.42; 95% CI 1.10-1.84; P=0.007).

Il rivaroxaban a dosaggio "vascolare" si conferma essere quindi una terapia efficace nel paziente con PAD. Il prezzo da pagare è un aumento numerico di eventi emorragici maggiori secondo la classificazione TIMI, che raggiunge la significatività con la classificazione ISTH, senza tuttavia evidenza di eccesso di sanguinamenti fatali o intracranici. La differenza sembra quindi imputabile alla soglia di calo dell'emoglobina inferiore (5 vs. 2 rispettivamente) e all'inclusione del criterio di necessità di trasfusioni nella seconda classificazione. Il bilancio netto rischio/beneficio sembra comunque essere a favore della terapia, con 6 eventi ischemici prevenuti per ogni sanguinamento provocato.

La popolazione esaminata è caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare, con una prevalenza del 40% di diabete mellito, 20% di insufficienza renale III-V stadio e 35% di fumatori attivi. La complessità della popolazione si riflette anche nell'elevata mortalità registrata al follow-up (10%), nonostante un'età media non particolarmente elevata (67 anni). Nonostante ciò, anche in questo trial la percentuale di pazienti con una storia di infarto miocardico è solo del 10%, a fronte di una nota CAD sintomatica nel 30% dei pazienti. In effetti, esaminando separatamente le componenti dell'endpoint primario, si nota come la reale efficacia della terapia con rivaroxaban si verifichi nei riguardi della riduzione di ischemia acuta periferica, piuttosto che altri di endpoint cardiovascolari.

Questi risultati suggeriscono come la PAD sottenda meccanismi fisiopatologici probabilmente diversi dalla CAD e che il dogma della duplice terapia antiaggregante (DAPT), mutuato dall'esperienza dell'angioplastica coronarica, non possa ugualmente essere applicato in questo contesto. Infatti, l'impiego nella pratica clinica di questa terapia è basato su evidenze osservazionali, e sulla dimostrazione di riduzione di eventi cardiovascolari e coronarici piuttosto che riferiti all'ischemia d'arto. Inoltre, il trial randomizzato CASPAR aveva dimostrato che la DAPT con ASA e clopidogrel non si associasse a un beneficio nella riduzione di eventi avversi vascolari nella popolazione complessiva di pazienti con PAD sottoposti a bypass sotto-popliteo, ma solo nel sottogruppo ricevente graft protesici.

A questo punto è ragionevole chiedersi quanti pazienti abbiano assunto una DAPT nel VOYAGER PAD. Consideriamo innanzitutto che criterio di esclusione è stata la necessità di DAPT prolungata, mentre nei primi sei mesi la scelta di aggiungere il clopidogrel è stata lasciata a discrezione del clinico e operata nella metà pazienti, equamente bilanciati tra i due gruppi di intervento. Un'interessante sottoanalisi condotta dagli autori e presentata al congresso ACC/AHA 2020, mostra come questi pazienti siano stati selezionati sulla base di una storia di una maggior complessità in termini di classici fattori di rischio, di storia di CAD e stenting coronarico e dopo trattamento endovascolare della PAD. L'analisi mostra come efficacia e sicurezza di rivaroxaban siano mantenuti nei due gruppi a prescindere dalla somministrazione concomitante di clopidogrel. Di fatto, il gruppo di pazienti in "triplice terapia" con ASA, rivaroxaban e clopidogrel ha mostrato una diminuzione numerica di eventi ischemici e un aumento di eventi emorragici, soprattutto per terapia prolungata oltre 30 giorni, mentre gli eventi sembrano sovrapponibili confrontando il gruppo

DAPT e il gruppo ASA+rivaroxaban. Tuttavia, la mancanza di bilanciamento in assenza di randomizzazione rende parziale e inadeguato qualsiasi confronto di questo tipo.

In conclusione, la centralità del trial sta nell'aver riportato l'attenzione sull'elevata incidenza di eventi avversi vascolari periferici in pazienti con PAD sottoposti a rivascolarizzazione e nell'aver confermato anche in questo contesto l'efficacia della terapia anticoagulante a bassa dose. Resta da dimostrare se all'interno di questa popolazione, esistano sottogruppi specifici di pazienti in cui la DAPT abbia ancora un ruolo (pazienti sottoposti ad angioplastica?), o se invece questa terapia debba essere superata.

Bibliografia

Bonanca MP, Bauersachs RM, Anand SS. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization [published online March 28, 2020]. *N Engl J Med.* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2000052