

## **Rivaroxaban a basso dosaggio e aspirina nella prevenzione di eventi trombotici arteriosi e venosi in pazienti con arteriopatía periferica sintomatica sottoposta a rivascolarizzazione: sub-analisi del trial VOYAGER PAD**

Nell'ambito dell'aterosclerosi, l'arteriopatía periferica (PAD) è caratterizzata da un rischio trombotico particolarmente elevato. Inoltre, l'ischemia acuta d'arto (ALI) è provocata da meccanismi diversi da quelli della sindrome coronarica acuta e della coronaropatía (CAD), quali la trombosi in situ, il cardioembolismo, e l'occlusione dei graft, spesso in assenza di aterosclerosi significativa nei vasi più periferici. Per questi motivi i risultati dei trial di terapia antitrombotica condotti nei pazienti con CAD non sono automaticamente applicabili ai soggetti con PAD. In particolare, i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione d'arto (LER) sono a rischio particolarmente elevato di successivi eventi avversi cardiovascolari o periferici maggiori (MACE e MALE). Nel trial VOYAGER PAD (che ha randomizzato 6564 pazienti con PAD sintomatica sottoposti a LER a rivaroxaban 2.5 mg x2 o placebo oltre ad aspirina) un paziente su 5 ha presentato un MACE o MALE al follow-up, nonostante utilizzo di aspirina in tutti i soggetti, statine nell'80% e clopidogrel nella metà. Inoltre, il 72% degli eventi vascolari non era di chiara natura trombotica. In questo ambito nuove evidenze sono state fornite da una recente subanalisi pre-specificata del trial per analizzare l'effetto della terapia con rivaroxaban a bassa dose ed aspirina sull'incidenza di eventi trombotici arteriosi e venosi (composito di ALI, amputazioni maggiori di origine vascolare, infarto miocardico, ictus ischemico e tromboembolismo venoso sintomatico). Dopo un follow-up mediano di 2.5 anni, gli eventi trombotici di prima incidenza e totali sono occorsi in 7.1 e 10.3/100 pazienti/anno, nel gruppo placebo. Gran parte degli eventi trombotici totali (925/1372, arteriosi 95%, venosi 5%) sono stati non fatali e di prima insorgenza. La terapia con rivaroxaban e aspirina ha ridotto il rischio di eventi totali del 23% rispetto ad aspirina in monoterapia (HR: 0.77, 95%CI: 0.67–0.89, p = 0.0005).

Il beneficio dell'aggiunta di anticoagulante a basso dosaggio ad aspirina nei pazienti con PAD è già stato ampiamente descritto. Cosa aggiunge dunque questo studio? Innanzitutto, valuta unicamente eventi trombotici, evidentemente maggiormente influenzati da questo tipo di terapia rispetto a più generici endpoint composti che possono anche includere eventi come la morte per scompenso cardiaco. Questo dato di efficacia, del tutto atteso, conferma il valore fisiopatologico della terapia anticoagulante nell'ambito della PAD. Inoltre, sono stati analizzati anche eventi venosi, che, seppure meno frequenti, sono rilevanti non solo in relazione al peggioramento della sintomatologia periferica, ma anche per il fatto di essere associati ad un aumentato rischio di successivi eventi arteriosi, come confermato da diverse metanalisi. In realtà, il maggior vantaggio della terapia con rivaroxaban sembra essere riferibile alla riduzione dell'ALI. È importante sottolineare questo dato, in quanto parliamo di pazienti recentemente rivascolarizzati, in cui vi è la tendenza a prescrivere clopidogrel, nonostante le evidenze limitate a supporto di questa strategia. In particolare, l'analisi multivariata ha mostrato che i fattori di rischio principali per l'insorgenza di eventi trombotici sono legati alla complessità anatomica e alla severità della PAD, seguiti da concomitanza di CAD e diabete. In definitiva, considerando che gli eventi fatali sono generalmente quelli successivi al primo, l'inizio di un trattamento efficace subito dopo la LER o dopo il primo evento trombotico non fatale, fornisce l'opportunità di modificare la prognosi *quoad vitam* dei pazienti, soprattutto in quelli a maggior rischio per la complessità anatomica e la presenza di fattori di rischio cardiovascolare.

Berkowitz SD, Bauersachs RM, Szarek M, Nehler MR, Debus ES, Patel MR, Anand SS, Capell WH, Hess CN, Hsia J, Leeper NJ, Brasil D, Mátyás L, Diaz R, Brodmann M, Muehlhofer E, Haskell LP, Bonaca MP. Prevention of arterial and venous thrombotic events in symptomatic peripheral arterial disease patients after lower extremity revascularization in the VOYAGER PAD trial: Dual anticoagulant/antiplatelet regimen vs antiplatelet therapy alone. *J Thromb Haemost.* 2022 May;20(5):1193-1205. doi: 10.1111/jth.15673. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35170216.