

## Rivaroxaban nei pazienti con fibrillazione atriale e valvulopatia reumatica

La valvulopatia reumatica rappresenta tuttora una delle cause più frequenti di fibrillazione atriale (FA) nei Paesi in via di sviluppo, e si associa ad un elevato rischio tromboembolico. Attualmente gli antagonisti della vitamina K (VKA) sono i soli anticoagulanti orali approvati in questa classe di pazienti, in quanto tale categoria era stata esclusa dai trial regolatori degli anticoagulanti orali diretti (DOAC). Tuttavia, la stabilità di effetto garantita dai DOAC sarebbe particolarmente utile in quei Paesi dove la valvulopatia reumatica è più frequente, a causa del limitato accesso alle cure e delle difficoltà relative al monitoraggio dell'INR.

A partire da questi presupposti è stato recentemente pubblicato il trial INVICTUS, che ha randomizzato 4531 pazienti con valvulopatia reumatica e FA provenienti da Africa, Asia e America Latina a rivaroxaban o VKA. Oltre a questo, doveva essere presente almeno uno tra i seguenti criteri: la presenza di ecocontrasto spontaneo o di un trombo in atrio sinistro, un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc almeno pari a 2 o un'area valvolare mitralica inferiore a 2 cm<sup>2</sup>. L'obiettivo era quello di dimostrare la non inferiorità di rivaroxaban in termini di efficacia (endpoint primario composito di ictus, embolia sistemica, infarto miocardico e morte cardiovascolare o per cause sconosciute) e sicurezza (eventi emorragici maggiori). L'età media è stata di 50.5 anni e il 72.3% dei pazienti era di sesso femminile. Nell'85% dei casi era presente una stenosi mitralica, di grado moderato-severo nel 82% dei pazienti e di grado severo nel 27%. Nel gruppo randomizzato a rivaroxaban è stata interrotta permanentemente la terapia in una percentuale superiore di pazienti (23% vs 6%). Inoltre, all'analisi *intention-to-treat*, l'endpoint primario si è verificato più frequentemente nel gruppo rivaroxaban (560 vs 446 pazienti). Considerando che le curve di sopravvivenza sono risultate non proporzionali è stata eseguita un'analisi di sopravvivenza media "ristretta", troncando il follow-up all'ultima visita di controllo. Da ciò è emerso un vantaggio di sopravvivenza media nel gruppo VKA: 1675 vs. 1599 giorni (differenza -76 giorni; 95% CI, -121 a -31; P<0.001). Per quanto riguarda i singoli endpoint, nel gruppo rivaroxaban si è osservato un rischio di morte del 23% superiore rispetto al gruppo VKA e del rischio di ictus del 37%. Non sono state osservate differenze per quanto riguarda il rischio emorragico.

Il fallimento nella dimostrazione della non inferiorità di rivaroxaban in questo trial può essere spiegato da diversi aspetti. In primis, gli autori evidenziano come il numero di eventi ischemici sia stato inferiore a quanto atteso, condizionando un ridotto potere statistico del trial; pertanto, non è possibile escludere che la differenza modesta in termini di riduzione di ictus riscontrata tra i due gruppi possa essere casuale. Tuttavia, questo non sembra applicabile alla significativa differenza in termini di mortalità, che appare difficilmente dovuta al caso.

Un altro aspetto da considerare è che la popolazione di questo studio è epidemiologicamente diversa rispetto a quella dei trial regolatori dei DOAC, trattandosi di soggetti più giovani, più frequentemente di sesso femminile e con una minor prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare (con un punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc medio 1.9).

Inoltre, quello che poteva sembrare un vantaggio della terapia con rivaroxaban, ovvero la minor necessità di monitoraggio, può essersi rivelato controproducente in questo tipo di pazienti. Infatti, i pazienti nel gruppo VKA hanno avuto maggiori interazioni con il personale sanitario e ciò può essersi tradotto anche in una miglior gestione a 360 gradi del paziente fibrillante con valvulopatia reumatica, relativamente ad aspetti come il controllo dei fattori di rischio, l'ottimizzazione della terapia medica o la gestione delle comorbidità. Per limitarsi ai dati della terapia anticoagulante, questo aspetto può rendere conto della qualità di questa terapia, come testimoniato da una discreta percentuale di pazienti in range di INR nel gruppo VKA (attorno al 65% alle visite di follow-up) a fronte di un tasso di interruzione della terapia superiore nel gruppo rivaroxaban. In realtà, un'analisi separata che ha escluso gli eventi occorsi dopo 5 giorni dalla sospensione della terapia ha confermato i dati dell'analisi *intention to treat*.

Come spiegare quindi questo netto vantaggio inaspettato in termini di sopravvivenza con VKA (pressoché del tutto attribuibile ad una frequenza minore di morte improvvisa o per cause meccaniche cardiache)? Sinora in nessun'altra condizione cardiovascolare è stato dimostrato un eccesso di mortalità con rivaroxaban e, anzi, una recente metanalisi comprensiva dei trial che hanno confrontato DOAC e VKA nella FA "non valvolare" ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza con i DOAC del 10%. Tale differenza sembra essere imputabile primariamente ad una riduzione dell'ictus emorragico. Al contrario, nella popolazione del trial INVICTUS il tasso di ictus è stato modesto, inferiore a quello di decesso, e gli eventi emorragici sono stati sovrapponibili tra i due gruppi. È interessante notare che il vantaggio maggiore si osserva a distanza, dopo 3 anni di follow-up. Gli autori al riguardo avanzano due ipotesi: la prima legata ad una progressiva miglior gestione della terapia con VKA nel tempo, la seconda relativa ad un beneficio tardivo, indipendente dall'INR. Tuttavia, il fatto che i VKA abbiano un effetto diretto sulla fisiopatologia della valvulopatia reumatica è ancora da dimostrare (anche perché in questo trial non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di deterioramento valvolare).

Nonostante il risultato inaspettato, è necessario sottolineare che si tratta del primo trial randomizzato ad aver evidenziato un beneficio dei VKA in termini di endpoint maggiori nei pazienti con FA e valvulopatia reumatica. Pertanto, anche se i risultati confermano le raccomandazioni delle linee guida senza quindi sdoganare i DOAC, la buona notizia è la conferma che una terapia anticoagulante a basso costo, se adeguatamente monitorata, può migliorare significativamente la prognosi di questi pazienti, che, proprio per la complessità legata alla presenza di FA in una

patologia valvolare significativa, necessitano una presa in carico globale, non limitata alla prevenzione del rischio cardioembolico.

Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, Damasceno A, Avezum A, Dans AML, Gitura B, Hu D, Kamanzi ER, Maklady F, Fana G, Gonzalez-Hermosillo JA, Musuku J, Kazmi K, Zühlke L, Gondwe L, Ma C, Paniagua M, Ogah OS, Molefe-Baikai OJ, Lwabi P, Chillo P, Sharma SK, Cabral TTJ, Tarhuni WM, Benz A, van Eikels M, Krol A, Pattath D, Balasubramanian K, Rangarajan S, Ramasundarahettige C, Mayosi B, Yusuf S; INVICTUS Investigators. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2022 Aug 28. doi: 10.1056/NEJMoa2209051. Epub ahead of print. PMID: 36036525.