

Effetto del rivaroxaban sulla riduzione di ictus ed eventi ischemici transitori in pazienti con scompenso cardiaco, coronaropatia e in ritmo sinusale: dati dal trial COMMANDER HF

L'ictus ischemico è una complicanza infrequente, ma sicuramente tra le più invalidanti dello scompenso a frazione di eiezione ridotta (SCFEr). Anche se la fibrillazione atriale (FA) è spesso l'imputato principale, è stato dimostrato che i pazienti con SC in ritmo sinusale hanno un'incidenza più elevata di ictus rispetto alla popolazione generale. A partire da questa osservazione sono stati condotti diversi studi con l'intento di dimostrare se la terapia anticoagulante fosse vantaggiosa in questa popolazione, ma senza risultati incoraggianti. Anche il recente studio COMMANDER HF, un trial randomizzato in doppio cieco, non ha dimostrato una riduzione significativa dell'endpoint primario composto di morte, infarto miocardico o ictus con l'aggiunta di rivaroxaban 2.5mg b.id. rispetto al placebo in pazienti in ritmo sinusale con coronaropatia in terapia antiaggregante e SCFEr ($\leq 40\%$) riacutizzato nelle tre settimane precedenti la randomizzazione. Tuttavia l'incidenza di ictus ischemico, presa singolarmente, era significativamente inferiore nella popolazione trattata con il farmaco.

A partire da questa osservazione Mehra et al. hanno condotto un'analisi post-hoc del trial con l'intento di esaminare: le caratteristiche dell'episodio ischemico (ictus o attacco ischemico transitorio-TIA) in termini di incidenza, severità, tipologia; i predittori di ictus o TIA; il beneficio clinico netto del trattamento con rivaroxaban rispetto a placebo.

Tra i 5022 pazienti randomizzati, nel corso di un follow-up mediano di 20.5 mesi (IQR 20.0-20.9), sono stati osservati 127 ictus (ischemici nell'82% dei casi) e 23 TIA. In circa la metà dei casi l'ictus si è dimostrato fatale (31%) o invalidante (16.5%). I predittori di ictus o TIA sono stati individuati nella pregressa storia di ictus, nel ridotto BMI, nella provenienza geografica e nel punteggio CHA₂DS₂-VASc. La terapia con rivaroxaban ha ridotto l'endpoint di ictus e TIA del 32% rispetto a placebo con un HR corretto per la distanza temporale rispetto all'evento indice e stratificato per provenienza geografica di 0.68 (95% CI 0.49-0.94). D'altro canto, non è stata riscontrata differenza in termini di eventi emorragici fatali o in zone critiche potenzialmente associate a invalidità permanente (0.44 eventi nel gruppo rivaroxaban vs. 0.55 eventi nel gruppo placebo per 100 pazienti/anno).

I risultati di questo studio aprono diversi interrogativi. L'ipotesi dello studio COMMANDER HF è che alla base dell'elevata incidenza di reospedalizzazione e mortalità dopo un episodio di riacutizzazione di SC possa esserci uno stato protrombotico che coinvolge l'attivazione della trombina e potenzialmente responsabile di disfunzione endoteliale, infiammazione e trombotosi. Tuttavia lo studio non era riuscito a dimostrare una riduzione nell'endpoint primario, probabilmente per il minor impatto di eventi trombotici in questa popolazione rispetto quelli riferibili alla progressione dello scompenso stesso.

Al contrario la terapia anticoagulante è stata associata ad una netta riduzione del rischio di ictus. A cosa dobbiamo imputare questo vantaggio? Come postulato dallo studio, lo SC aumenta il rischio di trombotosi tramite la triade di Virchow (stasi ematica ventricolare, aumento dei fattori protrombotici e danno endoteliale), ma è anche fortemente associato al rischio di fibrillazione atriale e non è possibile escludere che vi sia una quota di pazienti in cui essa non era stata diagnosticata. Non è chiaro se il meccanismo coinvolto sia quindi relativo ad eventi aterosclerotici localizzati a livello del circolo cerebrale (in linea quindi con l'ipotesi vascolare degli studi COMPASS o ATLAS ACS 2-TIMI 51) oppure se sia legato a una riduzione degli eventi cardioembolici. Un dato interessante che gli autori sottolineano è come l'incidenza di ictus in questa popolazione si avvicini a quella descritta in letteratura nei pazienti con SCFEr e storia di FA (1.6 vs. 2.0/100 pazienti l'anno). La seconda ipotesi sembrerebbe quindi essere supportata dagli autori, che hanno anche utilizzato il punteggio CHA₂DS₂-VASc per identificare i pazienti più a rischio che di conseguenza hanno tratto maggior beneficio dalla terapia. Infatti, se la riduzione di ictus con la terapia anticoagulante si è tradotta nella popolazione generale dello studio in un NNT di 164/l'anno, considerando i pazienti con un punteggio >4 questo numero è sceso a 96. È importante ricordare che, anche se questo score è in grado di identificare pazienti a più elevato rischio ischemico (come già dimostrato da un sottostudio del WARCEF), non è mai stato validato in pazienti in ritmo sinusale.

Nonostante l'applicabilità del CHA₂DS₂-VASc non sia del tutto ortodossa, sottolinea la necessità di uno strumento per selezionare i pazienti da candidare a terapia anticoagulante. Infatti, tutti i trial precedenti che avevano valutato l'efficacia di terapia anticoagulante rispetto a quella antiaggregante nei pazienti con SCFEr, avevano fallito nel dimostrare un beneficio clinico netto nella riduzione di ictus per l'eccesso di eventi emorragici. Tra questi studi il più significativo è rappresentato dal WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction), che ha arruolato 2306 pazienti con SCFEr (≤35%) in ritmo sinusale, mostrando una riduzione in termini di ictus ischemico con Warfarin rispetto ad Aspirina 325 mg, ma a prezzo di un consistente aumento di eventi emorragici maggiori senza differenze nell'endpoint primario composito (mortalità, ictus ischemico ed emorragia intracranica). Di fatto anche nel COMMANDER HF, nonostante gli eventi emorragici definiti come fatali o in sedi critiche potenzialmente invalidanti non siano risultati superiori nel gruppo di trattamento rispetto al placebo, una differenza significativa era presente considerando sanguinamenti maggiori secondo la classificazione ISTH o richiedenti ospedalizzazione (endpoint secondario). Un aspetto da considerare è che la quasi totalità dei pazienti (93%) assumeva aspirina e il 35% era in duplice terapia antiaggregante, cosa che certamente ha influito sul rischio emorragico.

In conclusione, questa sottoanalisi ribadisce come l'ictus ischemico sia una complicanza infrequente, ma spesso fatale o invalidante in una popolazione vulnerabile come quella dei pazienti con coronaropatia e un recente episodio di SCFEr riacutizzato, anche se in ritmo sinusale. Il riscontro di un beneficio clinico netto nel braccio rivaroxaban, è un dato interessante, ma da interpretare con cautela alla luce del risultato negativo del trial di riferimento. Allo stato attuale, non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare l'utilizzo di routine di terapia anticoagulante in questi pazienti, anche perché la terapia con rivaroxaban 2.5 mg non è approvata per questa indicazione e sarebbe da considerarsi sottodosata se il primum movens dell'ictus ischemico fosse attribuito ad un evento cardioembolico misconosciuto. In quest'ottica, in attesa di ulteriori evidenze cliniche e fisiopatologiche, è consigliabile potenziare lo screening di FA silente nei pazienti con SC per ridurre il burden di pazienti non trattati.

Fonti:

Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF, Lam CSP, van Veldhuisen DJ, Byra WM, Spiro TE, Deng H, Zannad F, and Greenberg B; on behalf of the COMMANDER HF Investigators. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. European Heart Journal, ehz427 doi:10.1093/eurheartj/ehz427.