Anno 4° - Numero speciale - Marzo 2020

CARDIONEFRO MAGAZINE

IN QUESTO NUMERO...

Rivaroxaban e malattia renale cronica: i trials clinici e i dati del mondo reale 2

Efficacia e sicurezza di diversi dosaggi di Rivaroxaban in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare in particolari popolazioni di pazienti 3

Rivaroxaban e malattia renale cronica 4

Rivaroxaban: non solo fibrillazione atriale… 4

Malattia coronarica (CAD), malattia arteriosa periferica (PAD) e compromissione della funzione renale: una sottoanalisi dello studio Compass conferma gli ottimi rapporti tra rivaroxaban e malattia renale cronica (CKD) 5

Rivaroxaban e malattia renale cronica: cosa è emerso nell'ultimo congresso internazionale di cardionefrologia tenutosi a Roma? 6

Rivaroxaban nel paziente con fibrillazione atriale e diabete 7

Dati real life italiani tramite l'analisi delle segnalazioni eventi avversi di AIFA 8

EDITORIALE

RIVAROXABAN NEL PAZIENTE CON CKD

Il numero speciale di CardioNefro Magazine che vi apprestate a leggere è dedicato alla terapia anticoagulante orale nei pazienti affetti da Malattia Renale Cronica (CKD). Come già descritto in altro numero speciale del nostro Magazine, la profilassi delle complicanze della Fibrillazione Atriale (e non solo) passa attraverso una gestione ottimale della terapia anticoagulante.

La suddetta terapia presenta indubbie difficoltà in diverse popolazioni di pazienti ma, probabilmente, è particolarmente difficoltosa nei pazienti che presentano un'alterazione della funzione renale.

Per anni la terapia anticoagulante orale si è basata sull'impiego degli antagonisti della vitamina K i quali, però, si sono rivelati poco maneggevoli e forieri di complicanze (vedi l'effetto pro-calcificante).

Da diversi anni, però, sono in commercio i cosiddetti Anticoagulanti Orali Diretti non vitamina K-dipendenti (DOACs), i quali vanno ad inibire direttamente la trombina (Dabigatran), ovvero il fattore Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban).

In questo numero speciale del Magazine, il focus è su Rivaroxaban, antagonista del fattore Xa, che ha evidenziato caratteristiche peculiari nel paziente affetto da CKD a partire dalle sue proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche (unico tra le 4 molecole a mantenere un'emivita costante fino a valori di filtrato glomerulare pari a 15 ml/min ed il solo per il quale è stato, con successo, individuato un dosaggio specifico per il paziente con valori di filtrato compresi tra 15 e 49 ml/min).

Rivaroxaban, come testimoniato in due degli articoli presenti in questo numero speciale, ha evidenziato, inoltre, ulteriori peculiarità quali la capacità di garantire un certo grado di protezione renale impattando favorevolmente sui principali outcomes (episodi di AKI, raddoppio dei valori di creatininemia rispetto al basale, riduzione ≥ del 30% del filtrato glomerulare rispetto al basale) come testimoniato dalle recenti reviews apparse in letteratura.

È presente anche un articolo che evidenzia un'altra particolarità di Rivaroxaban, ovvero gli ottimi riscontri ottenuti nei pazienti con fibrillazione atriale e diabete mellito, elemento che si ricollega agli effetti esercitati in termini di preservazione della funzione renale.

La rassegna, infine, si conclude con una nota relativa ai dati AIFA sulla rilevazione degli eventi avversi legati alla terapia con anticoagulanti orali diretti; il rivaroxaban mostra un buon profilo di sicurezza confermato anche dall'indice di rischio utilizzato dagli Autori e descritto nell'ultimo articolo di questa raccolta.

A questo punto non ci resta che augurarvi buona lettura in attesa del prossimo numero speciale di CardioNefro Magazine.

Luca Di Lullo
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro

Antonio Bellasi
Department of Research, Innovation, Brand Reputation, Ospedale di Bergamo
ASST Papa Giovanni XXIII

Carlo Lavalle
Servizio Elettrostimolazione ed Elettrofisiologia
Policlinico Umberto I, Roma

IL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE: FOCUS SU RIVAROXABAN

Circa un terzo dei pazienti con fibrillazione atriale è affetto anche da disfunzione dell'emuntorio renale (altresì detta CKD, Chronic Kidney Disease). Nei pazienti con insufficienza renale è presente un rischio significativamente più alto sia di eventi tromboembolici che di eventi emorragici, come si evidenzia ad esempio in un registro danese di oltre 130.000 pazienti pubblicato nel 2012. Pertanto in questa tipologia di popolazione risulta particolarmente importante la scelta di una adeguata terapia anticoagulante.

In questo contesto i nuovi anticoagulanti orali sono indubbiamente una valida opzione terapeutica alla terapia standard con VKA, verso il quale hanno mostrato un maggiore beneficio clinico netto dai trial registrativi (Rely, Rocket, Aristotle, Engage).

In base ai risultati degli studi e alle caratteristiche farmacologiche dei NAO, in generale gli anti Xa sono da preferirsi all'inibitore del fattore secondo (dabigatran) in pazienti con FA e CKD (stadio III).

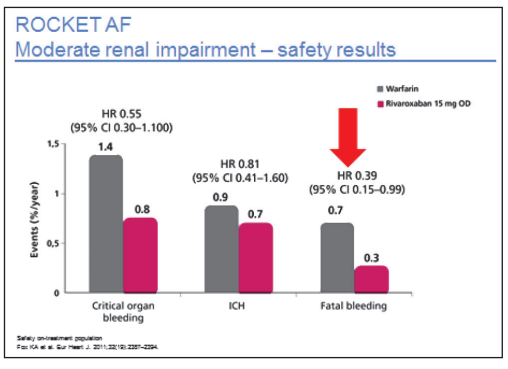
Nel presente articolo faremo il focus sul rivaroxaban che, grazie alle sue caratteristiche farmacologiche e farmacodinamiche, ha permesso uno sviluppo clinico dettagliato proprio nel paziente più fragile.

Come visibile in figura 1, della singola dose di rivaroxaban somministrata, che ha una biodisponibilità quasi completa (100% circa) quando è assunto con il cibo, circa un terzo va incontro ad una escrezione renale come farmaco immodificato; due terzi circa vanno incontro invece ad una degradazione metabolica epatica dopodiché metà è eliminato per via epatobiliare e l'altra metà di nuovo per via renale ma questa volta come farmaco inattivo. Quindi è chiaro come la quota di farmaco attivo che ha impatto sull'emuntorio renale sia pari solo al 33%, aspetto molto rilevante ove ci troviamo di fronte ad un pz affetto da disfunzione renale.

Risulta fondamentale sottolineare che il rivaroxaban è l'unico tra i NAO ad avere studiato in maniera prospettica un dosaggio predefinito e appositamente identificato (15 mg od) per il paziente con insufficienza renale moderata (CrCl compresa tra 30 e 49) (figura 2). Nello studio Rocket AF il 21% dei 14,264 pazienti iniziali presentava una ClCr 30-49 ml/min (misurata con la Cockroft-Gault), quindi una numerica consistente e rilevante rispetto ad altri trial registrativi e soprattutto rispetto allo studio Aristotele, dove, come si può vedere dalla tabella sottostante i pazienti che assumevano il basso dosaggio dell'apixaban si riducono a poche centinaia; pertanto le evidenze scientifiche con questo dosaggio risultano estremamente limitate e poco significative per questa tipologia di paziente.

Nel dettaglio, i pazienti che nel Rocket avevano una I.R. moderata erano 2,950, con un'età media di 79 anni e un $CHADS_2$-score medio pari a 3,7 (di questi il 91% con $CHADS_2$-score medio superiore a 3).

In questo sottogruppo di pazienti, pubblicato nel 2011, rivaroxaban in termini di efficacia, risulta coerente con i dati della popolazione complessiva. Il vantaggio aumenta, addirittura, se si osserva il beneficio in termini di sicurezza, dove si mantiene la riduzione dei sanguinamenti maggiori in organo critico, le ICH e i sanguinamenti fatali.



Questi risultati di efficacia e sicurezza sono stati confermati anche dai dati raccolti nel mondo reale e in particolare da un numeroso e validato database americano del ministero della difesa. Tra il trial registrativo e la real life risulta infatti evidente come rivaroxaban mantenga il vantaggio verso VKA, sia in termini di sanguinamenti maggiori che in termini di sanguinamenti fatali (quest'ultimi pressoché azzerati).

Risulta importante sottolineare la maneggevolezza di utilizzo di rivaroxaban in questa tipologia di paziente fragile e complicato. Oltre al regime posologico in monosom-

(continua a pagina 2)

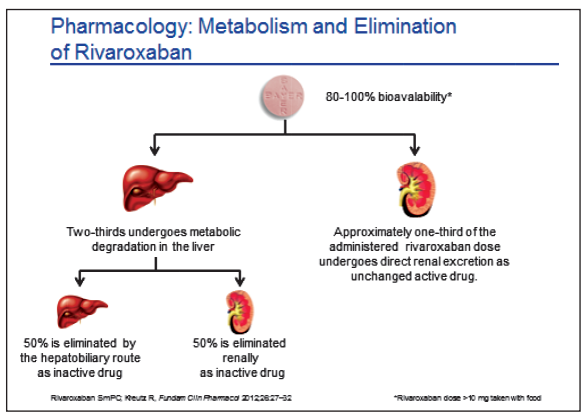
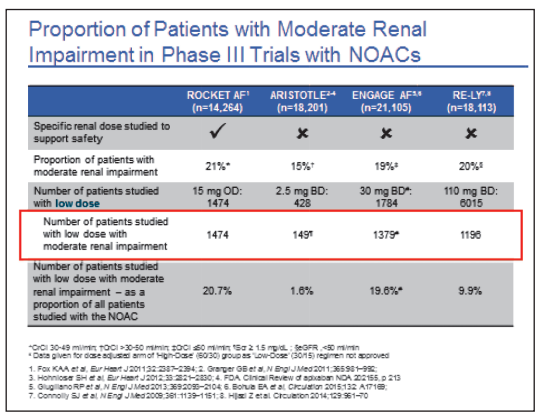


Fig. 1



Proportion of Patients with Moderate Renal Impairment in Phase III Trials with NOACs

	ROCKET AF[1] (n=14,264)	ARISTOTLE[2,4] (n=18,201)	ENGAGE AF[3,5] (n=21,105)	RE-LY[7,8] (n=18,113)
Specific renal dose studied to support safety	✓	✗	✗	✗
Proportion of patients with moderate renal impairment	21%*	15%†	19%‡	20%§
Number of patients studied with low dose	15 mg OD: 1474	2.5 mg BD: 428	30 mg BD#: 1784	110 mg BD: 6015
Number of patients studied with low dose with moderate renal impairment	1474	149¶	1379#	1196
Number of patients studied with low dose with moderate renal impairment – as a proportion of all patients studied with the NOAC	20.7%	1.6%	19.6%#	9.9%

*CrCl 30-49 ml/min; †CrCl >30-50 ml/min; ‡CrCl ≤50 ml/min; §Cr ≥ 1.5 mg/dL ; SeGFR , <50 ml/min
Data given for dose adjusted arm of High-Dose (60/30) group as 'Low-Dose' (30/15) regimen not approved

1. Fox KAA et al. Eur Heart J 2011;32:2387–2394; 2. Granger GB et al. N Engl J Med 2011;365:981–992;
3. Hohnloser SH et al. Eur Heart J 2012;33:2821–2830; 4. FDA. Clinical Review of apixaban NDA 202155, p 213
5. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013;369:2093–2104; 6. Bohula EA et al. Circulation 2015;132: A17189;
7. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–1151; 8. Hijazi Z et al. Circulation 2014;129:961–70

Fig. 2

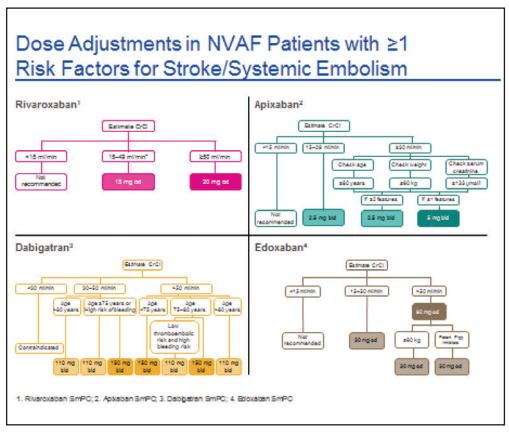
DATI REAL LIFE ITALIANI TRAMITE L'ANALISI DELLE SEGNALAZIONI EVENTI AVVERSI DI AIFA

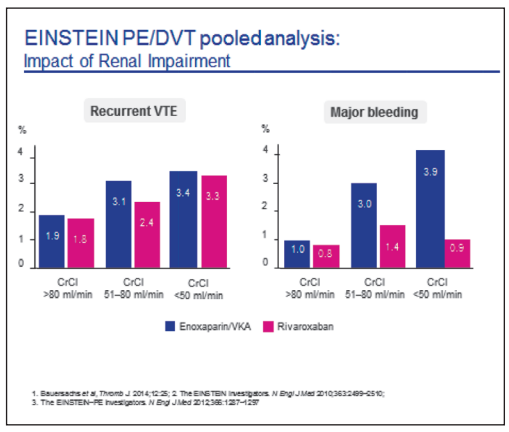
(a pagina 8)

SEGUE DA PAG. 1

ministrazione (evidentemente vantaggioso in termini di aderenza terapeutica), **il farmaco è anche l'unico ad avere un dosaggio chiaramente identificato e semplice da utilizzare: due dosaggi del farmaco (20 e 15 mg) ed il filtrato (ClCr) come unico fattore discriminante per la riduzione della dose.** A differenza degli altri NAO per i quali la dose va ridotta in base a differenti criteri.
La semplicità di uso e la maneggevolezza sono evidenti dalla figura sottostante che riporta i regimi posologici dei NAO dalle RCP (Riassunto Caratteristiche del Prodotto).

I.R e TEV:
Rivaroxaban ha anche il vantaggio di avere dati sul paziente con insufficienza renale derivanti dallo sviluppo clinico nel trattamento del tromboembolismo venoso. **Gli studi EINSTEIN, infatti, hanno incluso il numero più alto tra tutti i NAO di pazienti con una ClCr 50 ml/min,** cioè quasi 700 pazienti. In questo setting la dose non veniva ridotta (come nella fibrillazione atriale) quindi anche il paziente con I. R. moderata assumeva il dosaggio pieno: 15 mg bid per le prime tre settimane e a seguire 20 mg od. Come si vede dalla figura, al peggiorare della funzione renale, rivaroxaban in termini di efficacia risulta sovrapponibile alla terapia standard ma in termini di sicurezza aumenta il beneficio diminuendo in maniera significativa i sanguinamenti maggiori.





Letture consigliate

1. Olesen JB *et al*, *N Engl J Med* 2012; 367: 625-635.
2. C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray, et al., Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, N. Engl. J. Med. 365 (2011) 981-992.
3. M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg, et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, N. Engl. J. Med. 365 (2011) 883-891.
4. S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, N. Engl. J. Med. 361 (2009) 1139-1151.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013; 369 (22): 2093-104.
6. Fox KA et al. Eur Heart J. 2011; 32 (19): 2387-2394.
7. Tamajo, poster presentation at AHA 2015.

RIVAROXABAN E MALATTIA RENALE CRONICA: I TRIALS CLINICI E I DATI DEL MONDO REALE

Gli anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti (NOACs) hanno in qualche modo rivoluzionato la terapia finora impiegata nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV). Nell'ambito dei NOACs, le 4 molecole al momento disponibili sul mercato presentano un grado variabile di escrezione per via urinaria il che implica la messa a punto di alcuni aggiustamenti posologici nei pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD), in particolar modo per coloro i quali presentano un valore di filtrato glomerulare (eGFR) compreso tra 15 e 49 ml/min/1.73 m2.
Come noto, i pazienti affetti da CKD presentano un'elevata incidenza di FA, la quale rappresenta la tipologia di aritmia più frequente in questa coorte di pazienti con un'incidenza direttamente proporzionale al grado di malattia renale. Allo stesso tempo circa un terzo dei pazienti affetti da FA presenta una riduzione della funzione renale e sono spesso trattati, in termini di profilassi, con dosi inadeguate di warfarin. Nei pazienti affetti da FA, inoltre, la presenza di una compromissione della funzione renale comporta un incremento del rischio di emorragie e di ictus; diverse metanalisi hanno evidenziato, a tal proposito, il ruolo positivo esercitato dalla terapia anticoagulante con dicumarolici nella prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da FA e CKD. **La terapia con warfarin, soprattutto nei pazienti affetti da malattia renale cronica, può comportare, al tempo stesso, un'accelerazione dei processi di calcificazione cardiovascolare** dovuta all'inibizione della Gla protein, la quale, a sua volta, esercita un'azione inibente sulla formazione delle calcifcazioni medesime. Per tale motivo, la disponibilità di nuove molecole in grado di ovviare anche alla suddetta problematica, si è rivelata una grande opportunità soprattutto per i pazienti con nefropatia. **Il rivaroxaban presenta una clearance renale pari a circa il 33% ed un'emivita plasmatica che si mantiene sostanzialmente costante nonostante il progressivo declino del filtrato glomerulare**. Già nello studio registrativo ROCKET-AF la percentuale di pazienti con malattia renale cronica in stadio 3-4 si presentava cospicua con un numero tale assoluto pari ad oltre 1400 pazienti (21% del totale dei pazienti arruolati) per i quali il dosaggio veniva ridotto a 15 mg in unica somministrazione giornaliera. I dati sono stati poi confermati in un campione di oltre 6000 pazienti arruolati nel mondo reale e scevri da condizionamenti legati al trial clinico. Sia i dati dello studio ROCKET AF, sia i dati del mondo reale confermano gli outcomes clinici (sicurezza ed efficacia) nei pazienti con CKD in stadio 3-4.
I dati provenienti dal mondo reale ci parlano di un risultato fondamentale: tutti i NOACs presentano degli outcomes renali superiori a quelli evidenziati dal warfarin, se utilizzati in accordo alle linee guida EHRA del 2015 ovvero alle nuove linee guida ESC del 2016, ossia con riduzioni del dosaggio in presenza di un eGFR inferiore a 50 ml/min/1.73 m2.
Interessanti sono i dati in pubblicazione, ma già presentati in occasione del congresso dell'American College of Cardiology del Marzo 2017 e riferiti ad uno studio di popolazione condotto su oltre 9000 pazienti in terapia con NOACs in un arco temporale di circa 6 anni.
Nell'ambito di questa popolazione venivano considerati quattro parametri di outcome renale: una percentuale di riduzione del GFR ≥ 30%, il raddoppiamento dei livelli di creatinina sierica, il verificarsi di un episodio di danno renale acuto (AKI) e la comparsa di insufficienza renale de novo.

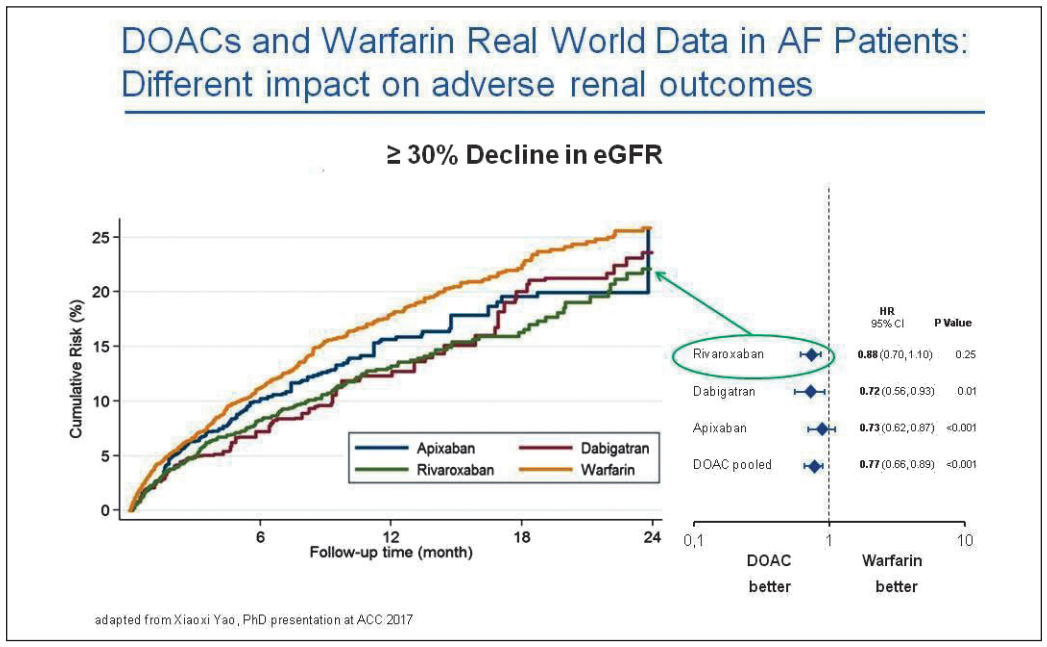


Fig. 1 – Impatto dei diversi NOACs sulla riduzione dell'eGFR.

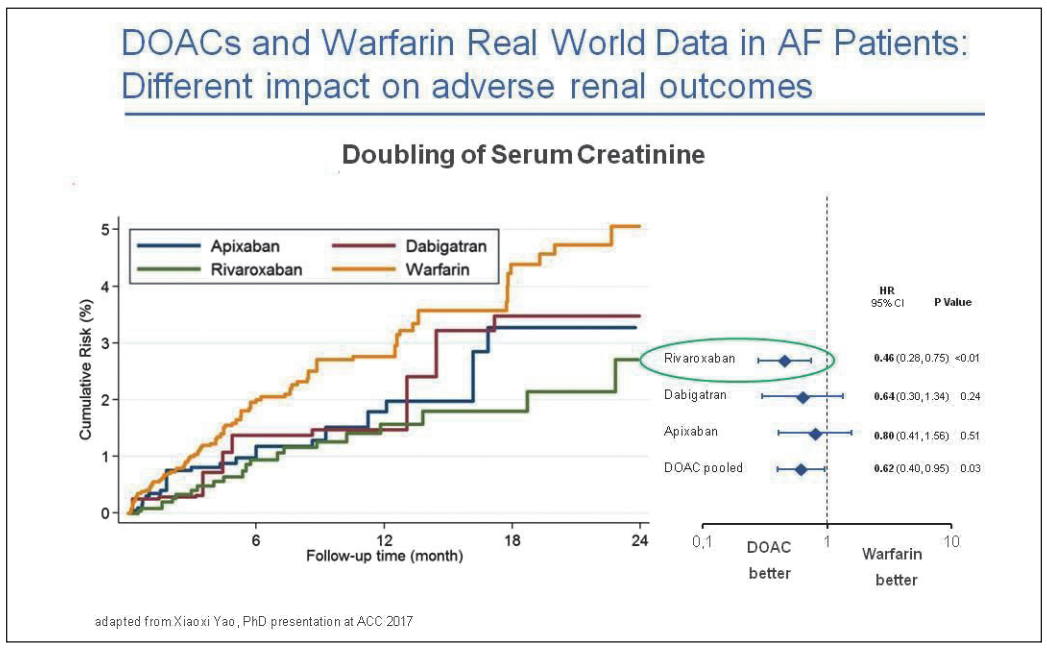


Fig. 2 – Impatto dei diversi NOACs sui livelli di creatininemia.

Da una analisi globale si osserva che rivaroxaban ha ridotto in maniera significativa tre dei 4 endpoint renali specificati nello studio (Fig. 1 e Fig. 2) ed ha raggiunto buoni risultati in termini di comparsa di AKI ovvero di insufficienza renale de novo.
Tali evidenze, che andranno confermate in trials clinici randomizzati ed in popolazioni ancora più numerose, testimoniano il ruolo di primaria importanza che può essere assunto dagli anticoagulanti diretti nella profilassi della FANV in pazienti con compromissione della funzione renale.
Ulteriori studi sono in sviluppo e, nell'ambito di questi, lo studio XARENO avrà l'obiettivo di investigare la sicurezza e l'efficacia della terapia con Rivaroxaban in pazienti con eGFR compreso tra 15 e 49 ml/min/1.73 m2 nella pratica clinica quotidiana. Si tratterà di uno studio osservazionale, open-label, multicentrico che ha già arruolato 2500 pazienti con un periodo di follow-up previsto di 6 anni.
Risultati provenienti dai registri USA su circa 45000 pazienti in trattamento con Rivaroxaban evidenziano un tasso superiore di sanguinamenti maggiori nei pazienti con malattia renale rispetto a soggetti con normofunzione renale ma tale dato potrebbe essere inficiato dal fatto che il CHA_2DS_2-VASc score medio di questi pazienti era particolarmente elevato a testimonianza di una popolazione fortemente a rischio per ulteriori fattori comorbidi in aggiunta alla malattia renale.
Il report, comunque, concludeva affermando che gli esiti fatali, dovuti al trattamento con Rivaroxaban, non erano dissimili da quelli osservati nella popolazione con funzione renale conservata e che le incidenze degli eventi avversi non era poi così marcatamente diversa rispetto a quanto osservato negli studi registrativi.
Dati del mondo reale ci confermano un ottimo profilo di sicurezza, in termini di sanguinamenti maggiori, anche nei confronti di enoxaparina ed anticoagulanti orali vitamina K-dipendenti, nei pazienti in trattamento con Rivaroxaban quale profilassi per tromboembolismo profondo degli arti inferiori. Gli outcomes, in termini di sicurezza d'impiego, sono addirittura migliori nei pazienti con eGFR <50 ml/min/1.73 m2 rispetto alla fascia di pazienti con eGFR compreso tra 51 e 80 ml/min/1.73 m2.

EFFICACIA E SICUREZZA DI DIVERSI DOSAGGI DI RIVAROXABAN IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE IN PARTICOLARI POPOLAZIONI DI PAZIENTI

Gli anticoagulanti orali diretti non vitamina K – dipendenti (NOACs) hanno indubbiamente rappresentato un punto di svolta per il trattamento profilattico degli eventi trombotici nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV). **Rivaroxaban si è connotato sin da subito per un buon rapporto tra efficacia e sicurezza sia negli studi registrativi sia, soprattutto, negli studi di real world.**

Come nel caso degli altri NOACs, non tutti i dosaggi di Rivaroxaban sono disponibili nei diversi Paesi con evidenti differenze soprattutto per quanto riguarda i Paesi orientali. Lo studio che prenderemo in esame in questo breve editoriale si riferisce a quello pubblicato su Nature/Scientific Reports nello scorso mese di Febbraio.

I dati provengono da un'ampia coorte di pazienti asiatici (circa 24000) con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di diversi dosaggi di Rivaroxaban (20, 15 e 10 mg in mono somministrazione giornaliera come da linee guida EHRA/ESC 2016) rispetto al warfarin.

Come è, infatti, già evidente dalla letteratura scientifica, l'efficacia e la sicurezza di questo inibitore diretto del fattore Xa sono provate ma, sempre allo stato attuale, ci sono alcune sottopopolazioni di pazienti, quali quelli asiatici, per le quali i dati attualmente disponibili non sono conclusivi.

Se lo studio J-ROCKET AF condotto nella popolazione giapponese con un dosaggio di Rivaroxaban pari a 15 mg/die ha permesso di affermare la pari efficacia di tale dosaggio rispetto al warfarin nella prevenzione degli episodi di tromboembolismo sistemico e di stroke ischemico, lo stesso non è stato possibile affermare per il sottogruppo di pazienti appartenenti all'area dell'est asiatico e compresa nello studio registrativo ROCKET-AF.

È indubbio che **la popolazione asiatica presenti delle caratteristiche peculiari: ad esempio, i pazienti asiatici presentano una minore incidenza di FA rispetto alle popolazioni occidentali ma, al contempo, hanno un rischio maggiore di stroke ischemico ed una maggiore sensibilità agli effetti del warfarin con una maggiore incidenza di eventi emorragici legati alla terapia dicumarolica.**

Diventa, quindi, fondamentale andare a vedere, con uno studio ad hoc, cosa succede in un subset di pazienti particolare che viene sottoposto a terapia anticoagulante; quello di Huang HY e coll è uno studio di coorte retrospettivo che ha incluso pazienti "naive" affetti da FANV ed in terapia con warfarin ovvero Rivaroxaban dal 01/06/2012 al 31/12/2015 (sono stati esclusi dallo studio tutti i pazienti portatori di valvole cardiache artificiali, i pazienti neoplastici e coloro i quali hanno iniziato il trattamento dialitico almeno 12 mesi rispetto alla data di arruolamento).

I profili di efficacia (episodi di stroke ischemico, di tromboembolismo venoso sistemico ovvero di TIA) e di sicurezza (episodi di emorragia intracranica, sanguinamento gastrointestinale ovvero altre tipologie di sanguinamento). Dal punto di vista statistico, il modello di Cox è stato applicato per valutare la relazione tra trattamento anticoagulante ed outcomes di efficacia/sicurezza e sono state effettuate analisi dei sottogruppi di pazienti sia per quanto concerne il dosaggio di Rivaroxaban (20, 15 ovvero 10 mg/die), sia per l'età

Il periodo medio di follow-up è stato di 0.96 anni per il gruppo trattato con Rivaroxaban e di 1.18 anni per il gruppo trattato con warfarin e i risultati sono stati indubbiamente positivi per quel che riguarda gli outcomes clinici prefissati. In generale, Rivaroxaban è risultato superiore al warfarin riguardo a outcomes globali di efficacia e di sicurezza presentando, inoltre, un significativo decremento del rischio di episodi tromboembolici (VTE) sistemici e una percentuale paragonabile di rischio per stroke ischemico, TIA e sanguinamenti maggiori (Tabella 1).

Dati ancora più interessanti emergono nel momento in cui i pazienti vengono stratificati in tre gruppi rispetto ai dosaggi di Rivaroxaban assunti (20, 15 ovvero 10 mg/die): appare evidente come i dosaggi di Rivaraxoban di 20 ovvero 15 mg/die si associno, in maniera statisticamente significativa, ad un rischio minore di stroke ischemico ed emorragia intracranica. Inoltre, il dosaggio di 20 mg/die si associa anche ad un rischio minore di sanguinamento a livello del tratto gastrointestinale (Tabella 2).

Al contrario, il dosaggio di 10 mg/die non presenta significative differenze, in termini di outcomes di efficacia e sicurezza, rispetto a quanto osservato nel gruppo di pazienti trattato con warfarin.

HR (IC 95%) *p value*	Rivaroxaban 20 mg (N = 1.509)	Rivaroxaban 15 mg (N = 5.996)	Rivaroxaban 10 mg (N = 3104)
Stroke ischemico	0.48 (0.29-0.80)	0.69 (0.53-0.90)	0.77 (0.52-1.13)
	0.005	0.005	0.17
TIA	0.36 (0.13-1.00)	1.08 (0.66-1.79)	1.23 (0.62-2.44)
	0.05	0.76	
VTE	0.19 (0.02-1.58)	0.46 (0.23-1.03)	0.81 (0.30-2.16)
	0.12	0.06)	0.67
ICH	**0.24 (0.07-0.84)**	**0.36 (0.21-0.62)**	0.87 (0.44-1.73)
	0.02	**< 0.001**	0.69
Emorragie Gastrointestinali	**0.47 (0.24-0.90)**	1.00 (0.76-1.31)	1.19 (0.78-1.80)
	0.02	0.98	0.42
Altre emorragie	1.26 (0.65-2.45)	0.80 (0.59-1.08)	0.69 (0.44-1.10)
	0.49	0.14	0.12

Tab. 2 – Hazard ratio di confronto tra efficacia e sicurezza di diversi dosaggi di Rivaroxaban
Legenda: TIA (Attacco ischemico transitorio), ICH (Emorragia intracranica), VTE (Tromboembolismo venoso)

Ulteriore dato da sottolineare è quello ricavato dai sottogruppi di pazienti divisi per età; considerando il rischio di stroke ischemico, ovvero di emorragia intracranica, il trattamento con Rivaroxaban ha presentato un rischio inferiore per entrambe le condizioni cliniche sia nel gruppo di pazienti over 65 sia in quello over 80.

Rivaroxaban è risultato, inoltre, significativamente superiore al warfarin per quanto concerne il rischio di episodi di tromboembolismo venoso sistemico ma solo nel gruppo di pazienti over 65.

Il lavoro di Huang HY è il primo studio osservazionale effettuato su una popolazione di pazienti asiatici in grado di evidenziare gli outcomes clinici di efficacia/sicurezza in una coorte numericamente significativa di soggetti sottoposti a trattamento con Rivaroxaban.

Dai dati raccolti, emerge chiaramente come Rivaroxaban sia superiore al warfarin in termini di sicurezza ed efficacia con evidente riduzione del rischio di episodi tromboembolici sistemici e di emorragie intracraniche; inoltre, il dosaggio superiore a 15 mg/die si associa ad una significativa riduzione dell'incidenza di stroke ischemico.

In aggiunta, il rischio di sanguinamento gastrointestinale si riduce in maniera statisticamente significativa nei pazienti che assumono un dosaggio del farmaco di 20 mg/die ad ulteriore prova del fatto che i dosaggi ridotti vanno impiegati laddove strettamente necessario (vedi compromissione significativa della funzionalità renale con eGFR < 50 ml/min).

Ad ulteriore conferma della validità della terapia con Rivaroxaban va rilevato come i pazienti del gruppo trattato con i diversi dosaggi della suddetta molecola fossero quelli a più alto grado di complessità rispetto al gruppo trattato con warfarin: età più avanzata, anamnesi positiva per episodi tromboembolici ed ipertensione arteriosa, punteggio CHA_2DS_2VASc più elevato.

In merito all'efficacia della terapia con Rivaroxaban appare evidente come la risposta sia evidentemente dose-correlata: aumentando il dosaggio del farmaco dai 10 ai 20 mg, il rischio di stroke ischemico, così come quello di ictus emorragico, scende drasticamente.

Nel gruppo Rivaroxaban si assiste, inoltre, ad una evidente riduzione del rischio di eventi tromboembolici, così come già confermato da altri trials clinici già presenti in letteratura.

Tornando agli outcomes di sicurezza, si rimarca la ridotta incidenza di emorragie intracraniche e di sanguinamenti gastrointestinali nei pazienti trattati con Rivaroxaban, soprattutto in coloro i quali assumevano un dosaggio di 20 mg/die, fattore probabilmente anche interpretabile sulla base delle caratteristiche cliniche di pazienti assegnati ai diversi gruppi di dosaggio (il gruppo dei pazienti trattati con 20 mg/die era quello composti da soggetti con un ridotto numero di comorbidità e minor rischio di sanguinamento).

In conclusione, è possibile affermare come, anche in una popolazione particolare come quella presa in esame dallo studio sopradescritto, il trattamento con Rivaroxaban si associ ad un rischio ridotto di tromboembolismo sistemico e di emorragie intracraniche rispetto alla terapia con warfarin nei pazienti con FANV.

Inoltre, per il dosaggio di 20 mg od, Rivaroxaban si associa, in maniera statisticamente significativa, con un rischio minore di stroke ischemico anche nella popolazione over 65 ad ulteriore testimonianza di un ottimo profilo di efficacia/sicurezza.

	Eventi (N)		Incidenza per 100 individui/anno (IC 95%)			
	Warfarin (N = 9.637)	Rivaroxaban (N = 9.637)	Warfarin (N = 9.637	Rivaroxaban (N = 9.637)	HR (IC 95%)	*p value*
Outcome composito di efficacia	317	201	2.79 (2.76 – 2.83)	2.54 (2.5 – 2.6)	0.79 (0.66 – 0.94)	0.01
Stroke ischemico	222	140	1.96 – 19.3 – 1.98	1.77 (1.74 – 1.80)	0.80 (0.65 – 1.00)	0.05
TIA	60	44	0.53 (0.52 – 0.54)	0.56 (0.54 – 0.57)	0.90 (0.61 – 1.34)	0.61
VTE	35	17	0.31 (0.30 – 0.32)	0.21 (0.20 – 0.22)	0.51 (0.29 – 0.92)	0.02
Outcome composito di sicurezza	421	273	3.70 (3.67 – 3.74)	3.46 (3.42 – 3.50)	0.83 (0.71 – 0.97)	0.02
Emorragia intracranica	88	32	0.77 (0.76 – 0.79)	0.41 (0.39 – 0.42)	0.48 (0.32 – 0.72)	< 0.001
Emorragie Gastrointestinali	186	135	1.63 (1.61 – 1.66)	1.71 (1.68 – 1.74)	0.93 (0.74 – 1.17)	0.54
Altri sanguinamenti	147	106	1.29 (1.27 – 1.31)	1.34 (1.32 – 1.37)	0.91 (0.71 – 1.17)	0.47

Tab. 1 – Numero di eventi, tasso di incidenza ed Hazard Ratio (HR) di confronto tra gruppo di pazienti trattati con Rivaroxaban ovvero Warfarin
Legenda: TIA (Attacco ischemico transitorio), VTE (Tromboembolismo venoso)

Letture consigliate

1. Hsin-Yi Huang, Shin-Yi Lin, Shou-Hsia Cheng, CHI-Chuan Wang. Effectiveness and safety of different rivaroxaban dosage regimens in patients with non valvular atrial fibrillation: a nationwide, population-based cohort study. Scientific Reports 2018 8: 3451.
2. Coleman CI, Turpie AGG, Bunz TJ, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients with Venous Thromboembolism. Am J Med. 2018 Mar 8. pii: S0002-9343 (18) 30202-X.

RIVAROXABAN E MALATTIA RENALE CRONICA

Rivaroxaban è, nell'ambito degli anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti, quello che è presente in commercio con un dosaggio specifico (15 mg/die) per il paziente con valori di filtrato glomerulare (eGFR) compresi tra 15 e 49 ml/min/1.73 m2.

Sono diverse le evidenze scientifiche, alcune delle quali già presentate sulle colonne di questo periodico di informazione cardionefrologica, che testimoniano il buon rapporto di sicurezza ed efficacia della molecole in esame.

A conferma di ciò sono da poco emersi in letteratura due lavori scientifici, in parte diversi tra loro (uno è una review della letteratura, il secondo un lavoro originale dedicato ai pazienti affetti da CKD) ma che hanno un minimo denominatore comune: **riva è una molecola che viene impiegata in diverse condizioni cliniche e che ha in particolare dimostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza in una categoria di pazienti considerata a maggior rischio quali quella affetta da malattia renale cronica**

Partiamo dal primo punto, e più precisamente da una review (di Soane e coll.) che, prendendo in esami i lavori presenti su PubMed e Cochrane Library, ha analizzato il comportamento di Rivaroxaban in una serie di contesti clinici che spaziano dal tromboembolismo venoso profondo, alla fibrillazione atriale ed alla cardiopatia ischemica.

Il primo punto di forza che emerge dall'analisi della letteratura **è quello relativo alla monosomministrazione in grado di garantire un'elevata compliance da parte del paziente** (Rivaroxaban è usato in doppia somministrazione solo nei primi 21 giorni da un episodio di trombosi venosa profonda e nel post-infarto al dosaggio di 2.5 mg x 2/die).

Il secondo punto a favore di Rivaroxaban è basato su elementi di tipo farmacocinetico e farmadinamico con un ottimo **profilo di tollerabilità anche nei pazienti "complessi"** che presentano un elevato profilo di rischio, **quali quelli con compromissione della funzione renale: l'emivita plasmatica del farmaco, infatti, si mantiene costante fino a valori di filtrato glomerulare pari a 15 ml/min/m2.**

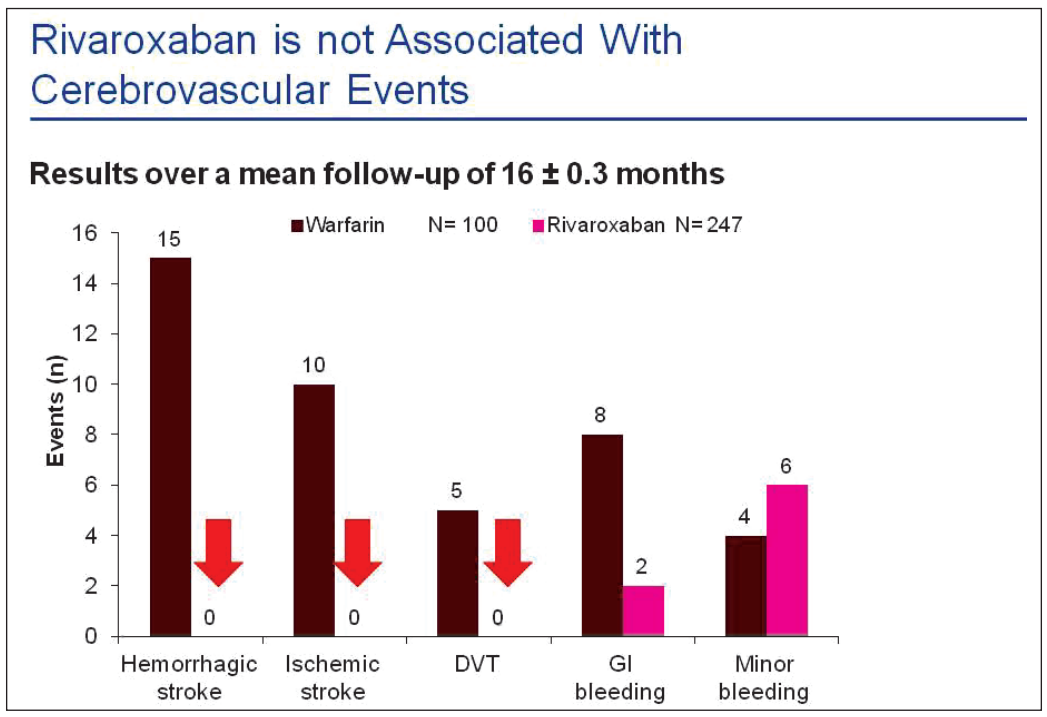
Parlando delle indicazioni cliniche, e facendo un costante riferimento alla popolazione di pazienti affetti da malattia renale cronica, Rivaroxaban è risultato superiore, in termini di efficacia, alla terapia standard con eparina a basso peso molecolare nella profilassi ortopedica: protesi elettive di anca e di ginocchio (studi Record 1-4); inoltre ha confermato i risultati positivi, in termini sia di efficacia che di sicurezza anche nel trattamento del tromboembolismo venoso (studi di Einstein) con una maneggevole modalità di impiego cosidetta SDA (Single Drug Approach) ossia impiegando subito rivaroxaban senza la fase iniziale con eparina che precede il VKA. Nello studio EINSTEIN CHOICE Rivaroxaban è stato confrontato con aspirina (ricordiamo che la terapia anti-aggregante presenta un profilo di sicurezza quantomai sfavorevole nei pazienti con CKD) ed è risultato essere superiore sia in termini di sicurezza che di efficacia.

Entrando nel campo degli studi relativi alla profilassi dello stroke ischemico nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, **Rivaroxaban presenta evidenze in tutti i tipi di studi clinici possibili (studi registrativi, real world, trail randomizzazti e controllati, data base e studi osservazionali)** dai quali emerge un dato fondamentale nel gruppo di pazienti con malattia renale cronica: l'ottimo profilo di sicurezza ed efficacia, soprattutto nei dati della cosiddetta "real world" dove l'aspetto maggiormente controverso (quello relativo agli episodi emorragici) viene rivalutato soprattutto alla luce di quanto emerso **nello studio** registrativo **ROCKET-AF** nel contesto del quale, rispetto ai trials regsitrativi degli altri NOACs, **i pazienti arruolati presentavano un profilo di rischio decisamente più elevato (con un CHADS2 score medio di 3.4 contro i 2.1-2.8 degli altri 3 trials registrativi).**

Tra l'altro, nell'ambito dello studio registrativo, la maggior parte dei pazienti con CHADS2 più elevato presentava anche un grado maggiormente elevato di compromissione della funzione renale

Infine, la review di Soane e coll. si sofferma su altri due aspetti peculiari: l'impiego di Rivaroxaban nel paziente con cardiopatia ischemica (i risultati dello studio COMPASS sono stati appena pubblicati ma già erano quelli del PIONEER) e nei pazienti in età pediatrica (EINSTEIN junior Trial nei pazienti affetti da trombosi venosa profonda). In entrambi i casi, al momento attuale, non vi sono dati su sottopopolazioni di pazienti con malattia renale cronica.

Il secondo lavoro che prendiamo in considerazione è invece dedicato a dei dati originali del nostro gruppo di cardionefrologia che ha appena pubblicato su Journal of Nephrology i dati di uno studio osservazionale retrospettivo, longitudinale condotto su pazienti in stadio 3B-4 di CKD in trattamento con Rivaroxaban 15 mg (n= 247) ovvero warfarin (n= 101) allo scopo di raggiungere un valore di INR compreso nell'intervallo terapeutico 2-3.



Dall'analisi dei risultati è emerso un dato molto importante: Rivaroxaban al dosaggio di 15 mg/die in pazienti con CKD in stadio 3B-4 risulta essere più efficace e più sicuro (differenze statisticamente significative) rispetto a warfarin in un periodo medio di follow-up di 16 mesi. Nel gruppo trattato con warfarin sono stati documentati 25 eventi relativi a stroke (15 di tipo emorragico e 10 di tipo ischemico) e 5 relativi a trombosi venosa profonda, al contrario di quanto osservato nel gruppo trattato con Rivaroxaban (nessun evento cerebrovascolare e nessun episodio di trombosi venosa profonda). Per quanto riguarda gli episodi emorragici a livello gastrointestinale, ne sono stati descritti 8 nel gruppo warfarin e solo due in quello dei pazienti tratti con Rivaroxaban (Fig. 1).

Questi dati confermano l'elevato profilo di sicurezza ed efficacia di Rivaroxaban nei pazienti con CKD moderata-severa confermando la necessità di impiegare con maggiore frequenza gli anticoagulanti orali diretti rispetto al warfarin in una particolare popolazione di pazienti ad elevato rischio trombotico ed emorragico quale quella rappresentata da coloro i quali presentano una compromissione della funzione renale.

Concludendo, Rivaroxaban ha mostrato in studi clinici (randomizzati e di real life) un buon profilo di efficacia e sicurezza nei pazienti con CKD. L'ultimo tassello da riempire sarà quello relativo ai pazienti con malattia renale cronica terminale (ESRD) ovvero in trattamento sostitutivo dialitico per i quali, in Nord America, l'FDA sta per concedere l'indicazione al trattamento.

Letture consigliate

1. Leonardo Seoane, Marcia Cortés, María Esther Aris Cancela, Juan Furmento, Adrián Baranchuk & Diego Conde (2018): Rivaroxaban in the cardiovascular world: a direct anticoagulant useful to prevent stroke, and venous and arterial thromboembolism, Expert Review of Cardiovascular Therapy, DOI: 10.1080/14779072. 2018. 1484281.
2. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, De Pascalis A, Barbera V, Granata A, Russo D, Di Iorio BR, Paoletti E, Ravera M, Fusaro M, Bellasi A. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data. J Nephrol. 2018 Jun 7. doi: 10.1007/s40620-018-0501-7.

RIVAROXABAN: NON SOLO FIBRILLAZIONE ATRIALE…

Nei precedenti numeri del nostro Magazine abbiamo sempre parlato di DOACs in generale, e di Rivaroxaban in particolare, nell'ambito della profilassi delle complicanze da fibrillazione atriale. In questo numero, al contrario, entreremo anche nello specifico di altre indicazioni di Rivaroxaban, quali quelle inerenti la Vasculopatia aterosclerotica e quelle che coinvolgono i pazienti che devono andare incontro a procedure di cardioversione.

Per quanto riguarda il primo punto, ossia le indicazioni nei pazienti con vasculopatia aterosclerotica stabile, una pietra miliare è rappresentata dai risultati dello studio Compass di recente pubblicazione le cui conclusioni hanno evidenziato come l'associazione di rivaroxaban a basso dosaggio con aspirina risulti un approccio efficace per migliorare gli outcome clinici nei pazienti con malattia aterosclerotica (coronaropatia ovvero arteriopatia) stabile

Quanto appena enunciato deriva dalle conclusioni dello studio COMPASS presentato al Congresso ESC di Barcellona nel 2017 e successivamente pubblicato sul **The New England Journal of Medicine**.

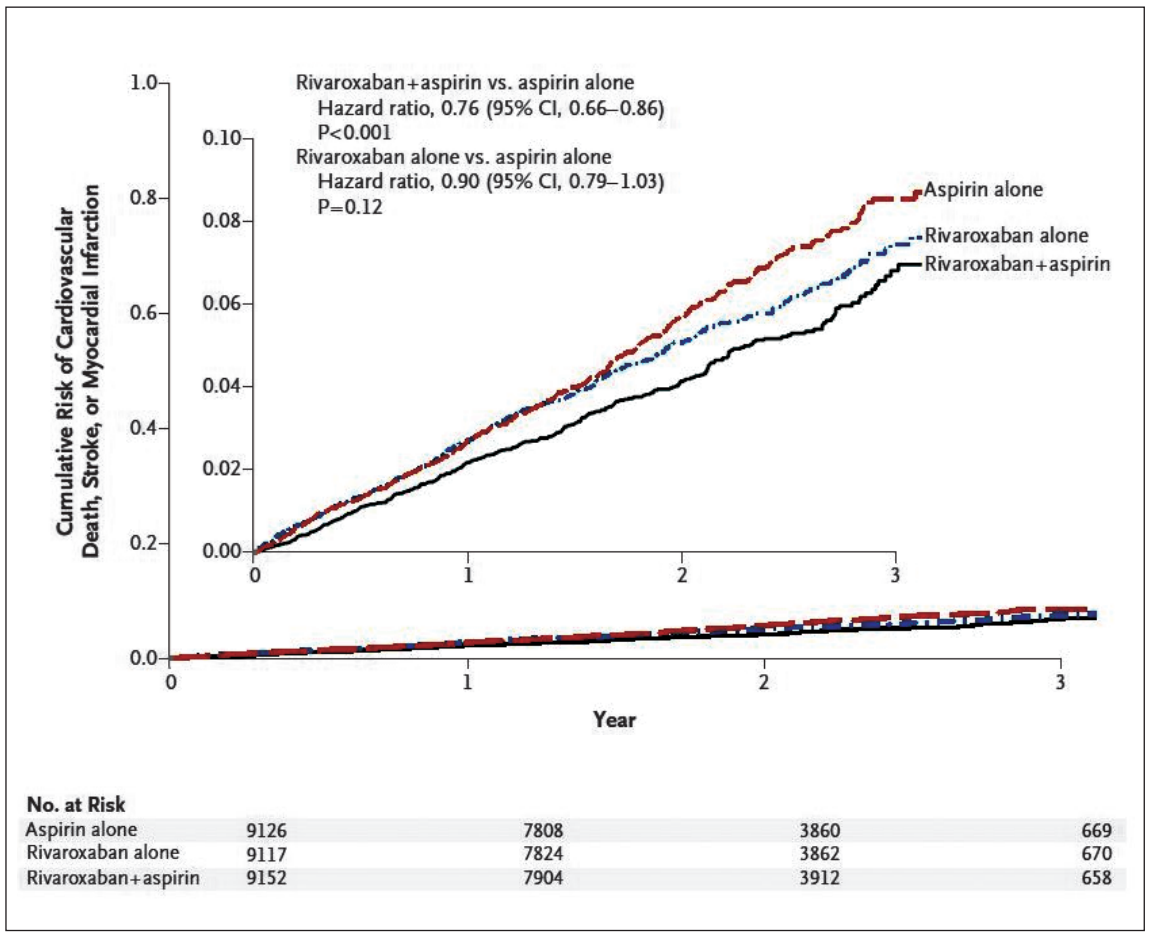


Fig. 1 – Incidenza dell'endpoint composito per le tre diverse tipologie di trattamento.

MALATTIA CORONARICA (CAD), MALATTIA ARTERIOSA PERIFERICA (PAD) E COMPROMISSIONE DELLA FUNZIONE RENALE CRONICA: UNA SOTTOANALISI DELLO STUDIO COMPASS CONFERMA GLI OTTIMI RAPPORTI TRA RIVAROXABAN E MALATTIA RENALE CRONICA (CKD)

In questa **sottoanalisi dello studio Compass**, recentemente pubblicata su Jacc, si discute **l'impatto di rivaroxaban a dose vascolare in pazienti con insufficienza renale, e le implicazioni cliniche di tale strategia.**

È appurato ormai dai dati di letteratura e dalla pratica clinica che la disfunzione renale o la malattia renale cronica (CKD) aumentano sia il rischio di avere eventi cardiovascolari che quello di avere eventi di sanguinamento. Il timore di questo incremento di sanguinamenti sembra essere il più forte deterrente per utilizzare farmaci efficaci e importanti in questa tipologia di pazienti con malattia aterotrombotica.

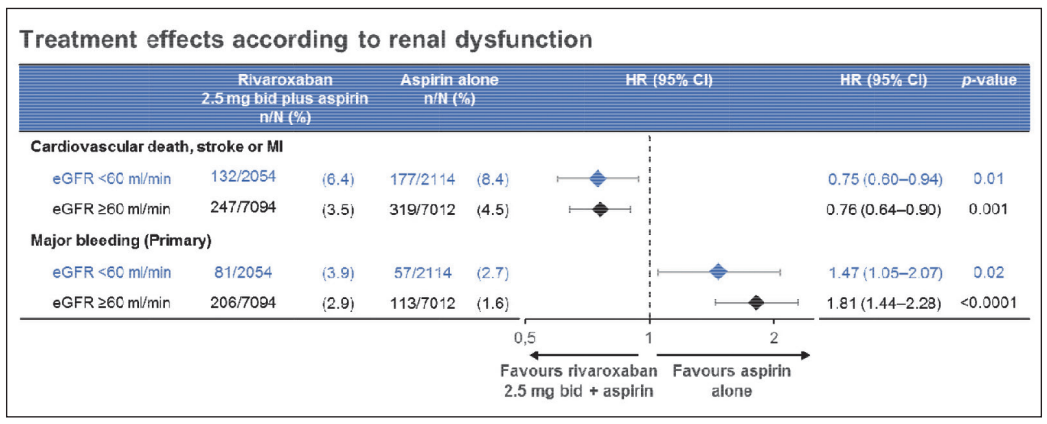
Questo scenario si presenta anche nel contesto dei pazienti fibrillanti dove, per timore di sanguinamenti si rileva un sottoutilizzo di farmaci anticoagulanti oppure un abuso di basse dosi (non adeguate) dei nuovi anticoagulanti diretti a scapito di una ottimale protezione cardiovascolare e quindi con episodi di ictus devastanti o invalidanti che potrebbero invece essere evitati.

In questa sottoanalisi che mi accingo a commentare, siamo nel contesto di pazienti non fibrillanti ma comunque ad alto rischio cardiovascolare per la loro patologia aterotrombotica di base.

I 27.395 pazienti inclusi nello studio Compass (Cardiovascular OutcoMes for People using Anticoagulation StrategieS) avevano coronaropatia "stabile" (CAD) e/o arteropatia periferica (PAD). I pazienti con CAD di età inferiore a 65 anni dovevano avere altri due fattori di rischio addizionali per poter essere inclusi; tra questi era previsto un filtrato glomerulare (GFR) inferiore a 60 ml/min (ma i pazienti con GFR inferiore a 15 ml/min erano esclusi dal trial).

I pazienti nel Compass erano classificati in base alla gravità della disfunzione renale in due gruppi: GFR superiore a 60 ml/min e GFR inferiore a 60 ml/min e il nesso tra la disfunzione renale e gli outcomes è stato analizzato come una funzione continua del filtrato glomerulare. I pazienti con GFR < 60 ml/min erano il 23 % del totale (6.276), erano più anziani e con percentuali più alte di PAD e di diabete.

I risultati dello studio mostrano che per quanto riguarda l'endpoint primario vi è un raddoppio del tasso di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) nei pazienti con disfunzione renale (GFR < 60 ml/min) rispetto a quelli con GFR > 60 ml/min (8.4% e 4.5% nel braccio di controllo di ASA da sola).



Questo a conferma del fatto che **l'insufficienza renale è una condizione indipendente che di suo aumenta il rischio cardiovascolare del paziente. In generale il paziente con insufficienza renale è anche più anziano e più compromesso, quindi più complesso da un punto di vista aterotrombotico.**

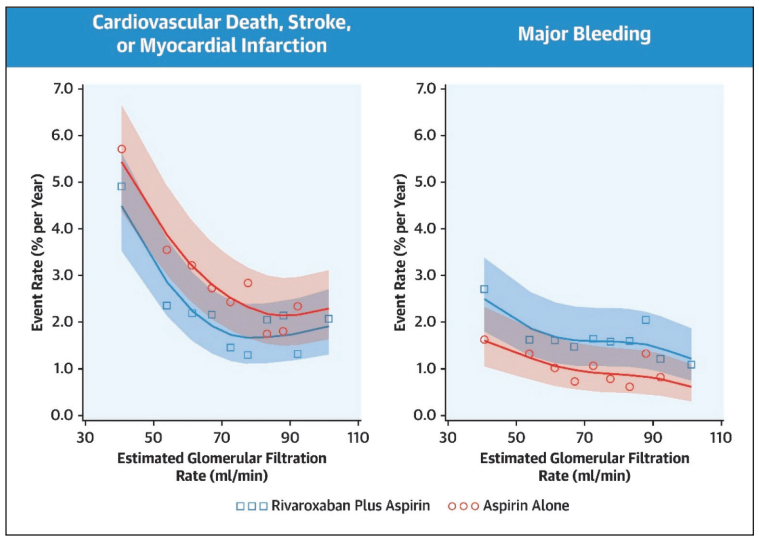
Nei pazienti che assumevano rivaroxaban 2,5 mg bid più ASA si evidenzia un rischio di eventi MACE decisamente più basso rispetto al braccio di controllo, senza un rischio addizionale di sanguinamenti, indipendentemente dalla funzionalità renale. Si dimostra quindi una coerenza nei risultati per il trattamento nei pazienti con GFR < 60 e ≥ 60 ml/min.

Risulta un HR consistente nei pazienti con GFR ≥ 60 ml/min (3,5 % rivaroxaban 2.5 mg bid più ASA verso 4,5 % nel gruppo ASA sola; HR 0.76, 95 %IC: da 0,64 a 0,90) rispetto ai pazienti con GFR < 60 ml/min (6,4 % rivaroxaban 2.5 mg bid più ASA verso 8,4 % nel gruppo ASA sola; HR 0.75, 95 %IC: da 0,60 a 0,94).

Interessante poi sottolineare, oltre alla coerenza del risultato in termini di HR, anche la differenza in termini di riduzione assoluta per il trattamento nel pazienti con GFR <60 o ≥60 ml/min, ancor più importante da un punto di vista clinico.

Dal grafico sottostante, inoltre, si può apprezzare un eccellente risultato sul profilo di sicurezza: nel gruppo di controllo si osserva come al decrescere del GRF, aumenta in maniera consistente il rischio trombotico ma non quello emorragico.

Quindi, **analizzando i MACE, vediamo un riduzione maggiore del rischio assoluto nei pazienti con GFR < 60 rispetto a quelli con GFR 60; mentre per quanto riguarda i sanguinamenti maggiori, l'aumento assoluto nei pazienti con GRF <60 e GFR 60 è similare. Questo si traduce in un maggiore Beneficio Clinico Netto nei pazienti con GFR <60.**



L'editoriale successivamente pubblicato a nome di Manesh Patel definisce questi consistenti risultati ottenuti con la strategia di rivaroxaban 2,5 mg bid più ASA come una protezione unica in quei pazienti con patologia vascolare cronica su più fronti: Innanzitutto la disfunzione renale potrebbe essere considerata un marcatore di malattia "polivascolare" che comporta un rischio simile a quello dei pazienti con evidenza di aterosclerosi in più di 1 letto vascolare e quindi a rischio più elevato e da attenzionare come paziente prioritario per una terapia più efficace con rivaroxaban a dose vascolare in aggiunta all'antiaggregante, vista la riduzione della mortalità e la riduzione dei MACE.

In secondo luogo, la disfunzione renale è anche un marcatore del rischio di sanguinamento, anche per le comorbilità sottostanti spesso associate, ma i dati di questo sottogruppo sono particolarmente rassicuranti su questo fronte.

Il beneficio evidenziato con la strategia della dose vascolare di rivaroxaban 2.5 mg bid più ASA in questi pazienti con disfunzione renale è consistente con il beneficio visto in altre popolazioni di pazienti ad alto rischio dello studio Compass quali: i vasculopatici (CAD + PAD), I diabetici, gli scompensati cronici, i multivasali.

Concludo pertanto sottolineando il concetto: "greater risk…greater benefit" e cioè che un trattamento tende ad avere il massimo beneficio là dove vi è un aumento degli eventi e quindi proprio nelle popolazioni più complesse, come questa analizzata in questo articolo, di pazienti con una grave patologia cronica ed a alto rischio cardiovascolare.

Letture consigliate

1. Eikelboom JW et al. N Engl J Med 2017; DOI: 10.1056.
2. Fox KAA et al.: Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients with Renal Dysfunction and Stable Vascular Disease: the COMPASS trial. JACC 2019; 73: 2243-2250.
3. Patel MR: Renal Dysfunction: The Wake-Up Alarm for Chronic Vascular Disease.
4. Branch KR et al, Circulation 2019; doi: 10.1161.

Il trial COMPASS è uno studio randomizzato e controllato, in doppio cieco, con endpoint primario dichiarato di determinare se rivaroxaban al dosaggio di 2.5 mg BID associato ad asprina 100 mg/die ovvero rivaroxaban 5 mg BID, fosse in grado di ridurre il rischio di infarto, ictus ovvero mortalità cardiovascolare rispetto alla sola aspirina 100 mg in paziente affetti da CAD (coronary artery disease) ovvero PAD (peripheral artery disease) che non assumessero duplice terapia antiaggregante.

Nel disegno dello studio COMPASS era, inoltre, previsto anche un endpoint composito di sicurezza: eventi emorragici fatali, sanguinamenti sintomatici in un organo critico, sanguinamenti in sede chirurgica in grado di comportare un re-intervento ed, infine, sanguinamenti in grado di comportare un ricovero ospedaliero ovvero un accesso al pronto soccorso.

Gli endpoint secondari dello studio erano rappresentati da un composito di morte per cause coronariche ovvero cardiovascolari, infarto, ictus ischemico ovvero ischemia dell'arto.

Lo studio ha arruolato circa 27000 pazienti in oltre 600 centri in 33 nazioni ed i risultati sono stati davvero molto intriganti. L'associazione rivaroxaban 2.5 mg BID e aspirina rispetto alla monoterapia con aspirina, ha comportato una riduzione dell'endpoint primario (4.1% vs 5.4%) in un periodo di follow-up medio di 23 mesi; in aggiunta alla riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario, la combinazione rivaroxaban-aspirina ha ridotto in modo significativo anche la mortalità per tutte le cause (3.4% vs 4.1%) e gli altri outcome secondari.

Al contrario, la monoterapia con rivaroxaban non ha evidenziato alcun vantaggio rispetto alla sola aspirina; infatti, il trattamento con rivaroxaban 5 mg BID non solo non si è associato ad alcuna riduzione dell'outcome primario, ma ha anche evidenziato un aumento significativo dell'incidenza di sanguinamenti maggiori.

Il beneficio clinico netto (endpoint combinato che considera sia il beneficio ischemico che il rischio di sanguinamenti gravi) è anch'esso risultato a favore del braccio rivaroxaban 2.5 BID + aspirina rispetto all'aspirina "stand alone", a conferma di come la dose "vascolare" di rivaroxaban (2.5 mg BID) in associazione ad aspirina sia in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità totale, cardiovascolare e coronarica nei pazienti con CAD e/o PAD stabile.

Letture consigliate

1. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. X-VeRT Investigators. Rivaroxaban vs vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J 2014; 35: 3346-55.
2. J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch, G.R. Dagenais et al. for the COMPASS Investigators. N Engl J Med 2017; 377:1319-30.

RIVAROXABAN E MALATTIA RENALE CRONICA: COSA È EMERSO NELL'ULTIMO CONGRESSO INTERNAZIONALE DI CARDIONEFROLOGIA TENUTOSI A ROMA?

Il titolo dell'editoriale è quanto mai indicato anche alla luce di quanto abbiamo già letto in altri articoli presenti in questo numero speciale del Magazine.

Più in particolare, soprattutto negli ultimi mesi, stanno uscendo in letteratura i risultati di metanalisi e studi originali che mostrano come l'impiego di Rivaroxaban si associno ad outcomes clinici che vanno ben al di là delle mere indicazioni in termini di prevenzione delle complicanze da fibrillazione atriale.

Il primo dato è quello che emerge dalla pubblicazione, sul Journal of American College of Cardiology, del lavoro di **Yao e coll che è andato ad analizzare gli effetti dei DOACs sui 3 end-point cruciali dal punto di vista nefrologico: raddoppio della creatinina sierica, declino del filtrato glomerulare > 30% ed incidenza di danno renale acuto (AKI, acute kidneyinjury). Ebbene, Rivaroxaban mostra una superiorità statisticamente significativa su tre dei quattro outcome renali definiti nello studio** (Fig. 1).

Il secondo dato, evidenziato dalla metanalisi di Zhang e coll (Fig. 2), conferma i dati di Yao ma aggiunge, nell'ambito dei DOACs, anche Edoxaban il quale, conferma il trend che vuole i DOACs superiori a Warfarin per quanto riguarda l'effetto positivo in termini di mantenimento della funzione renale.

Inoltre, la metanalisi di Zhang effettua una sorta di "spacchettamento" dei dati andando a vedere l'impatto, in termini di declino del filtrato glomerulare, dei diversi dosaggi dei quattro DOACs e, soprattutto, andando a vedere cosa accade anche negli studi non incentrati sulla fibrillazione atriale.

Ciò che emerge è che, indipendentemente dagli studi e dall'ambito degli stessi, i DOACs hanno un effetto favorevole, rispetto a Warfarin, in termini di protezione renale con Rivaroxaban che recita la parte del leone in tutti i campi nei quali possiede l'indicazione al trattamento indipendentemente dal dosaggio utilizzato.

Il terzo dato, emerso dai risultati della ricerca del gruppo italiano di Di Lullo, Ronco e Bellasi, nonché dai dati portati dalla Collega de Vriese, è quello relativo agli **effetti pleiotropici di Rivaroxaban che ha evidenziato un impatto decisamente positivo, rispetto a Warfarin, sulla progressione delle calcificazioni cardiache e sulla riduzione della risposta infiammatoria nei pazienti affetti da malattia renale cronica in stadio 3B-4** (Fig. 3 e Fig. 4). Ulteriori trials prospettici, randomizzati sono partiti per confermare i primi dati osservazionali retrospettivi. Concludendo, i DOAC, e rivaroxaban in particolare, mostrano un ottimo profilo di efficacia, sicurezza e manegevolezza nel paziente con CKD rispetto alla ormai vetusta terapia standard con coumadin. L'ultimo tassello da riempire sarà quello relativo ai pazienti con malattia renale cronica terminale (ESRD) ovvero in trattamento sostitutivo dialitico per i quali, in Nord

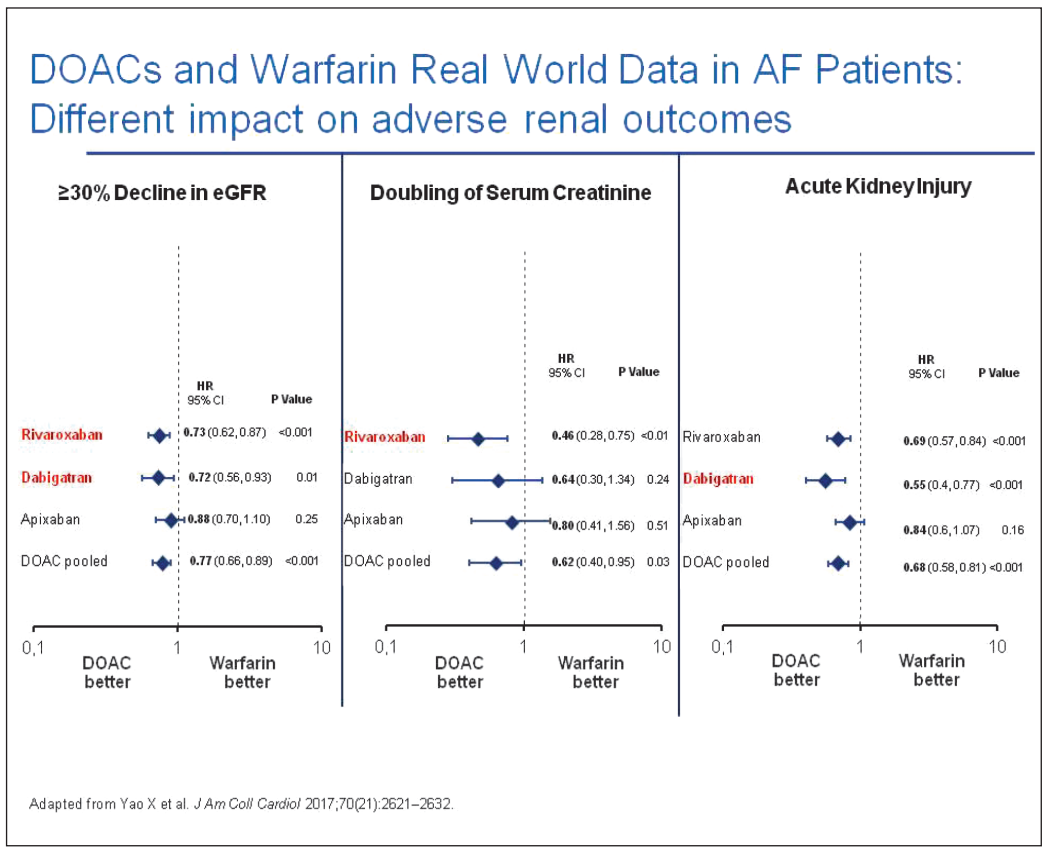


Fig. 1 – Impatto della terapia con DOACs sui principali end-point "renali".

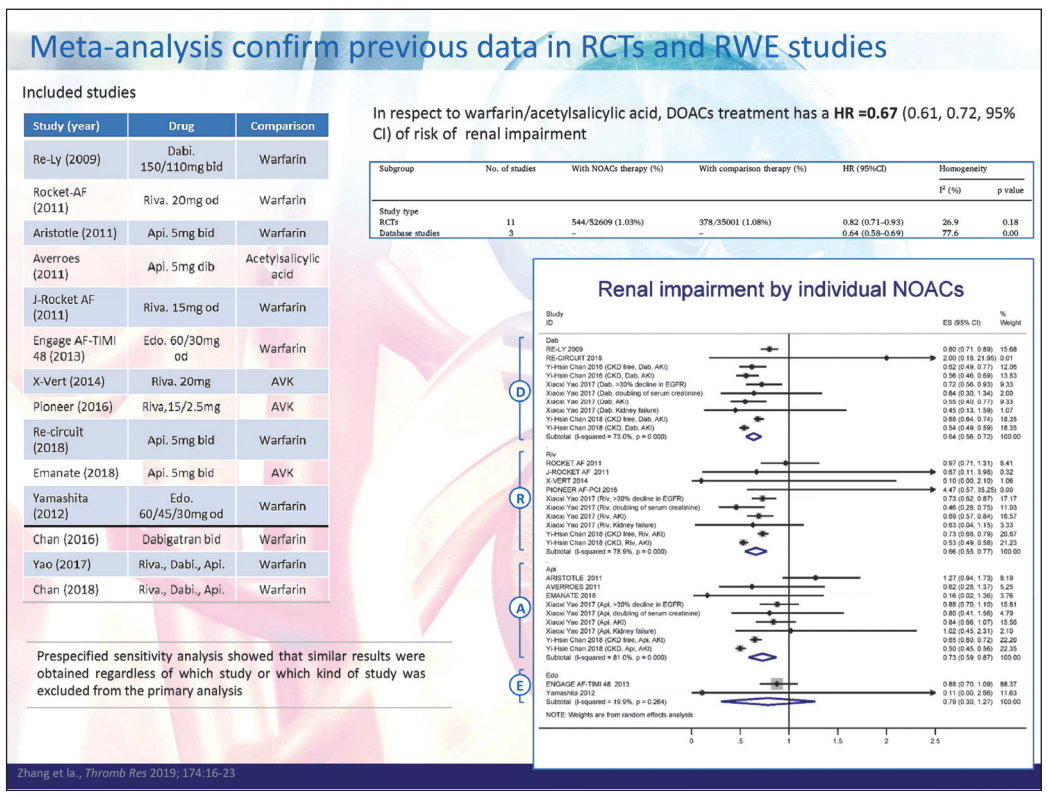


Fig. 2

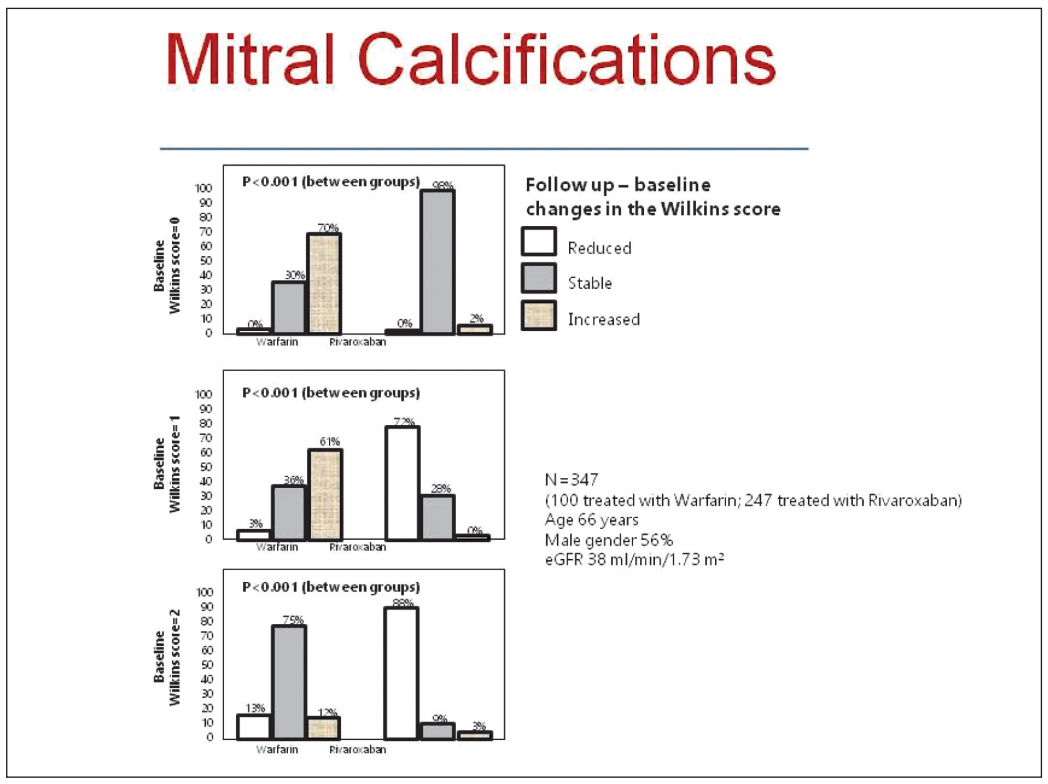


Fig. 3 – Impatto della terapia con Rivaroxaban sulla progressione delle calcificazioni valvolari mitraliche

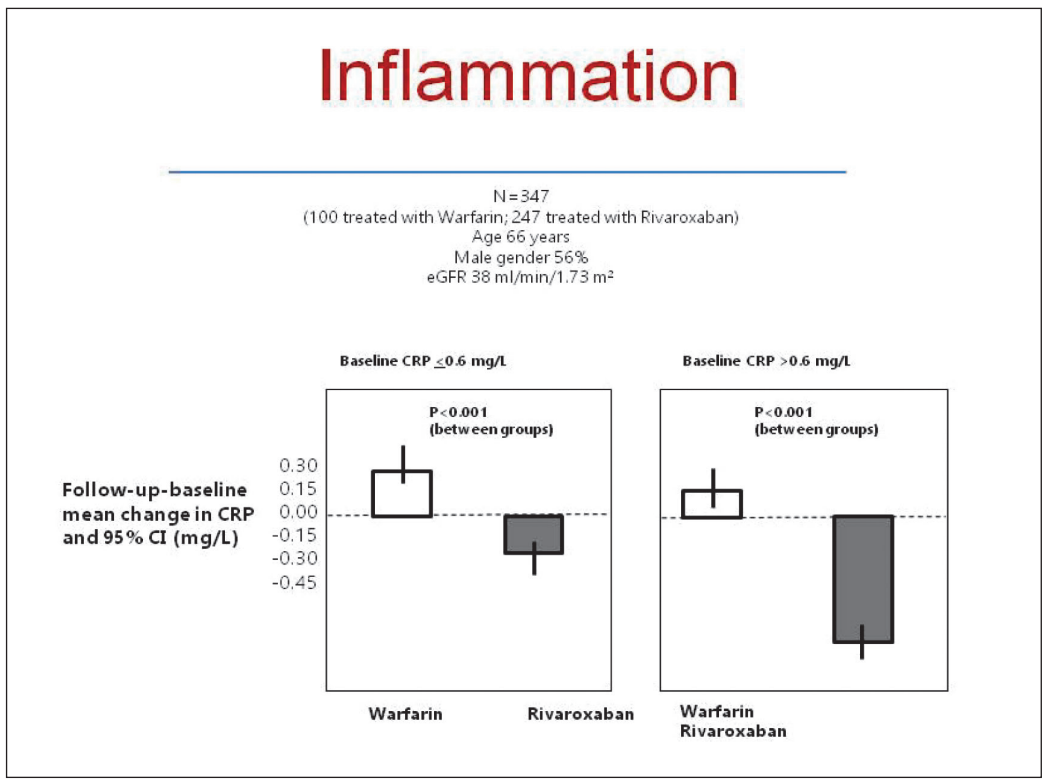


Fig. 4 – Impatto della terapia con Rivaroxaban sui livelli di Proteina C-reattiva.

America, l'FDA ha appena concesso l'indicazione al trattamento.

Letture consigliate

1. Leonardo Seoane, Marcia Cortés, María Esther Aris Cancela, Juan Furmento, Adrián Baranchuk & Diego Conde (2018): Rivaroxaban in the cardiovascular world: a direct anticoagulant useful to prevent stroke, and venous and arterial thromboembolism, Expert Review of Cardiovascular Therapy, DOI: 10.1080/14779072.2018.1484281.
2. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, De Pascalis A, Barbera V, Granata A, Russo D, Di Iorio BR, Paoletti E, Ravera M, Fusaro M, Bellasi A. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data. J Nephrol. 2018 Jun 7. doi: 10.1007/s40620-018-0501-7.
3. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, Noseworthy PA. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017 Nov 28; 70 (21): 2621-2632.
4. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, D'Arrigo G, Barbera V, Russo D, Di Iorio BR, Uguccioni M, Paoletti E, Ravera M, Fusaro M, Bellasi A. Cardiac valve calcification and use of anticoagulants: Preliminary observation of a potentially modifiable risk factor. Int J Cardiol. 2019 Mar 1; 278: 243-249.
5. Zhang et al. Decreased risk of renal impairment in atrial fibrillation patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A pooled analysis of randomized controlled trials and real-world studies.Thromb Res. 2019 Feb; 174: 16-23. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.010. Epub 2018 Dec 6.

RIVAROXABAN NEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE E DIABETE

La prevalenza della fibrillazione atriale (FA) risulta significativamente maggiore tra i pazienti con diabete (3,6 vs 2,5%) e aumenta con l'età in entrambi i sessi, ma in modo particolarmente evidente tra i diabetici. Le persone diabetiche hanno un rischio del 16% maggiore di presentare fibrillazione atriale. Le persone con diabete sono a maggior rischio di cardiopatia ischemica e insufficienza cardiaca, condizioni che possono contribuire allo sviluppo di FA.

La presenza di diabete deve suggerire un atteggiamento più aggressivo nella terapia anti-tromboembolica con maggior ricorso alla terapia anticoagulante.

La terapia del FA presenta due componenti principali: da un lato, l'intervento cardiologico per normalizzare il ritmo; dall'altro, la necessità di ridurre il rischio tromboembolico tramite farmaci attivi sulla coagulazione. La raccomandazione generale degli esperti è che i pazienti diabetici con FA debbano essere sottoposti a una valutazione completa e rigorosa di tutti i fattori di rischio cardiovascolari, con particolare riguardo a ipertensione e dislipidemia.

In conclusione, sia il cardiologo che il diabetologo devono valutare attentamente il maggior rischio per i propri pazienti con diabete mellito di sviluppare FA e le conseguenze tromboemboliche potenzialmente devastanti di quest'ultima.

Rivaroxaban ha dimostrato sia nel contesto dello studio Registrativo Rocket-AF, che da evidenze della Real Life, di avere un ottimo profilo di efficacia nel contesto del paziente fibrillante e diabetico.

Nello specifico, **il sottogruppo dei pazienti diabetici (5647 pazienti) dello studio Rocket-AF mostra un vantaggio statisticamente significativo nella riduzione della mortalità cardiovascolare, rispetto ai pazienti non diabetici:** 2.83 anni/% persona vs 3.65 anni/%persona (HR=0.80 – IC 95% 0.64-0.99; p.interazione=0.037) per Rivaroxaban rispetto a Warfarin rispettivamente. **Resta confermato il profilo di sicurezza di Rivaroxaban rispetto a Warfarin in termini sia di Major Bleeding (HRs 1.00 vs 1.12 con e senza diabete, rispettivamente; p interazione = 0.43) che di sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti** (HRs 0.98 e 1.09; p interazione = 0.17).

Nell'ambito di uno studio osservazionale retrospettivo4 basato sui dati dello US MarketScan claims (Fig.1), viene evidenziato il profilo di effectiveness per quanto riguarda sia gli eventi ischemici a livello del SNC e sistemici (0.87 vs 1.35 anni/%persona; HR 0.68, 95% CI 0.44–1.05) sia di sicurezza in termini di sanguinamento maggiore (2.7 vs 3.0 anni/%persona; HR 0.96, 95% CI 0.74–1.25) di Rivaroxaban rispetto a warfarin rispettivamente nel contesto del paziente diabetico.

Sempre nel contesto del paziente diabetico ma con insufficienza renale, condizione non insolita tenuto conto del profilo del paziente anziano con FA e DM, Rivaroxaban mostra nel contesto di uno studio di vita reale5 la capacità di preservare la funzionalità renale (Fig. 2), rispetto a warfarin, secondo diversi parametri clinici utilizzati per la valutazione della funzionalità renale.

In conclusione quindi Rivaroxaban mostra, anche nel contesto dei pazienti complessi quali sono gli anziani fibrillanti diabetici e magari con insufficienza renale, la capacità di ridurre non solo il rischio di eventi ischemici centrali e sistemici, ma di ridurre la morte cardiovascolare nei pazienti diabetici.

Inoltre dalla vita reale arrivano anche incoraggianti segnali in merito alla capacità di preservazione della funzionalità renale, problema non indifferente nel contesto dei pazienti diabetici.

In Fig. 3 e Fig. 4 sono riassunti i dati riguardanti la prevalenza di pazienti diabetici nello studio ROCKET – AF ed il profilo di sicurezza ed efficacia di Rivaroxaban in questa stessa popolazione di pazienti

Letture consigliate

1. Yusuf S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004 Sep 11-17; 364 (9438): 937-52.
2. Avogaro A. La malattia cardiovascolare nel paziente diabetico: fattori di rischio, storia clinica e prevenzione. G Ital Cardiol. 2016; 17 (12 Suppl 2): 3S-12S.
3. Comaschi M. Diabete e fibrillazione atriale. MeDia. 2014; 14: 205-10.
4. C.I Coleman Diabet. Med. 35, 1105-1110 (2018).
5. Yao X et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621-2632.

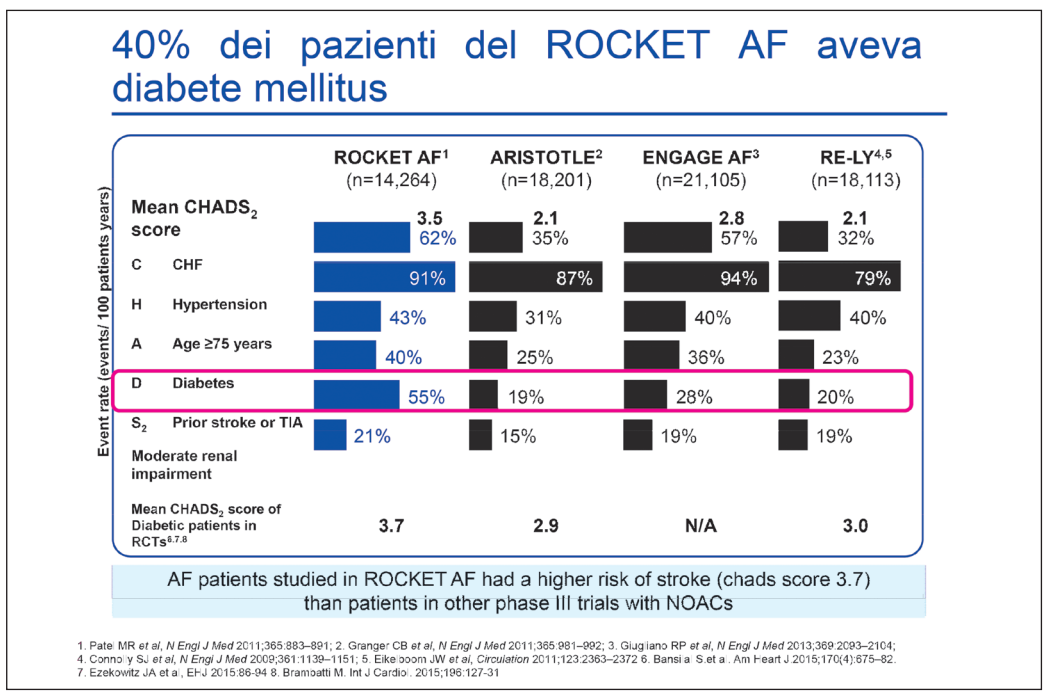


Fig. 3

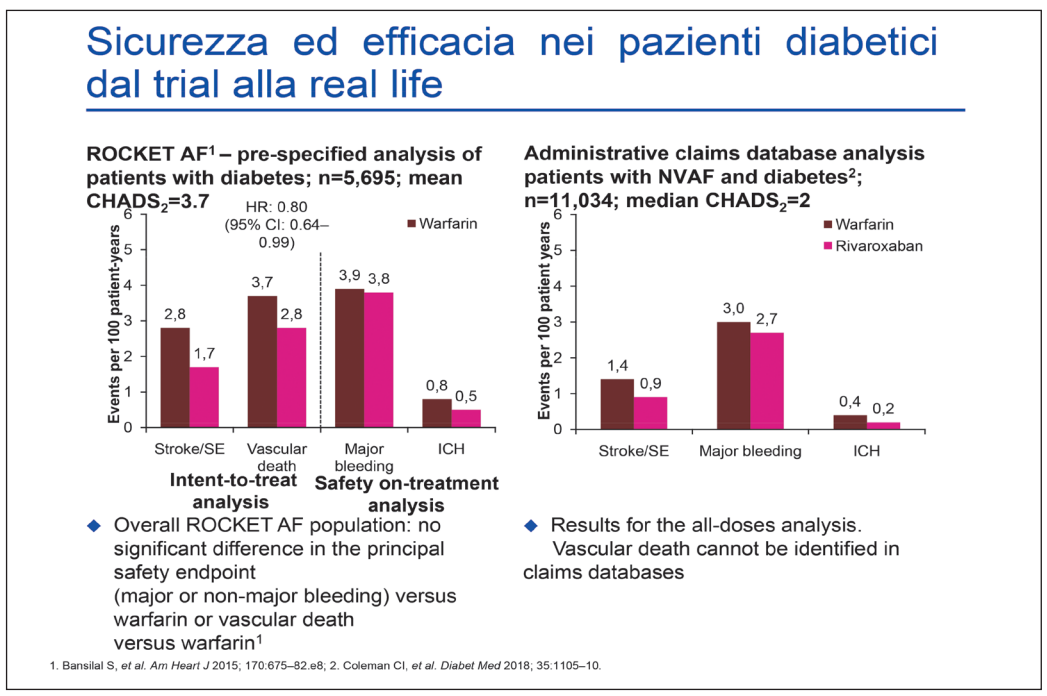


Fig. 4

DATI REAL LIFE ITALIANI TRAMITE L'ANALISI DELLE SEGNALAZIONI EVENTI AVVERSI DI AIFA

In questo articolo si vuole porre l'attenzione su un recente lavoro pubblicato sul Giornale Italiano di Cardiologia che si era posto l'obiettivo di effettuare un parallelo fra i diversi DOACs(dabigatran, rivaroxaban, apixaban ededoxaban) con una metodologia innovativa. **L'indagine infatti si è basata sui dati dell'agenzia italiana del farmaco (AIFA) relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) registrate nella rete nazionale di farmacovigilanza (RNF) e consultabili nel sistema RAM (Reazioni avverse ai medicinali).**
Si è ragionevolmente ipotizzato che il numero delle segnalazioni fosse proporzionale al volume di impiego di ciascun farmaco e si è pertanto incrociato il dato AIFA con le quantità di dosi giornaliere normalizzate (farmaci venduti nello stesso periodo) utilizzando IQVIA come fonte di dati.
In questo modo si è ottenuto **un rapporto tra quantità di farmaco utilizzato ed incidenza di eventi avversi per ottenere quello che gli Autori hanno definito "Indice di rischio"** (formula sotto riportata).

$$\text{IR (del principio attivo)} = \frac{\text{Tasso di ADR gravi del principio attivo}}{\text{Tasso di impiego del principio attivo}}$$

Quanto più il valore di IR si avvicina a zero, tanto migliore è la performance di sicurezza del farmaco stesso.
L'analisi è stata effettuata sul periodo 2013-2017 (Fig. 1) ma ad oggi sul portale dell'ente regolatorio sono disponibili anche i dati sull'andamento 2018 ed i primi dati 2019.

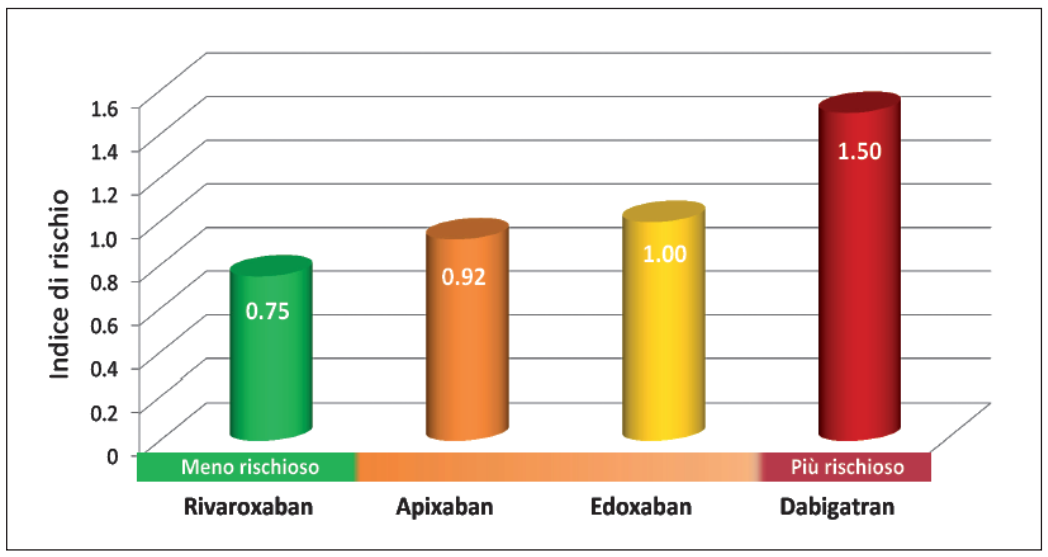


Fig. 1 – Indice di Rischio dei DOACs nel 2017.

Nel 2017 rivaroxaban si era dimostrato il DOACs più sicuro (indice di rischio più basso) ed ha mantenuto lo stesso andamento anche analizzando i dati del 2018: indice di rischio (0.69), con numero totale di reazioni avverse gravi pari a 300 ed una quota di mercato pari al 35.6%.
Scendendo più nei particolari e soffermandoci sulle segnalazioni degli eventi avversi gravi a livello del sistema nervoso centrale (in particolare emorragia intracranica ed ictus ischemico), emergono ulteriori interessanti informazioni esemplificati in Fig. 2.
In generale questa categoria di farmaci si dimostra sicura (emorragie) ed efficace (protezione ictus) con segnalazioni di eventi sempre basse.
Per quanto riguarda il numero assoluto delle emorragie intracraniche, il numero maggiore di segnalazioni è quello relativo all'impiego di Apixaban (12.9% di tutte le ADR), seguito da Dabigatran (6.2 % di tutte le ADR), Rivaroxaban (6.6% di tutte le ADR) ed Edoxaban (4% del totale delle ADR); sul fronte ictus il numero più basso di segnalazioni è attribuibile al rivaroxaban.
Interessante anche il dato riguardante il rischio di sanguinamento gastrointestinale, relativo alla terapia con DOACs. Anche in questo caso l'indice di rischio (ADR gastrointestinali singolo DOAC/ADR gastrointestinali totali moltiplicato per la quota di mercato) ci fornisce **dati piuttosto significativi evidenziando come Rivaroxaban si configuri la molecola con il più basso IR gastrointestinale seguito da Apixaban; nettamente più staccati Dabigatran ed Edoxaban**
I dati emersi nell'analisi 2014-2018 mostrano e confermano che i DOACs presentano un profilo di sicurezza e di efficacia superiore sia rispetto ai VKA che

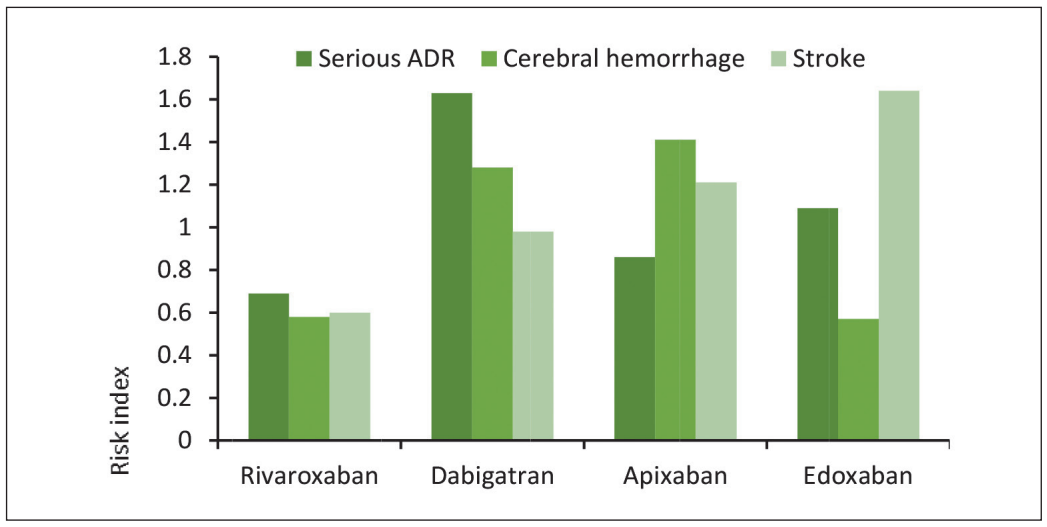


Fig. 2 – ADR gravi sistema nervoso centrale (2018).

all'eparina (soprattutto se usata in maniera incongrua come nel contesto della fibrillazione atriale), a conferma di quanto era emerso già dai trial registrativi e da altre analisi dal mondo reale.
L'introduzione degli anticoagulanti orali diretti nella pratica clinica ha aperto nuovi scenari nella prevenzione dell'ictus nei pazienti fibrillanti e nel trattamento del tromboembolismo venoso.
Non vi è l'intenzione di fare alcun confronto diretto tra le molecole, che sarebbe inappropriato, e la conclusione è che l'intera classe degli anticoagulanti orali diretti possiede una marcia in più rispetto alla ormai vetusta terapia con VKA, da confinare a pochi e selezionati casi (vedi fibrillazione atriale in pazienti con valvole artificiali di tipo meccanico oppure pazienti con severa compromissione della funzione renale).

Concludendo, le evidenze emerse dagli studi registrativi, dagli studi osservazionali prospettici di fase IV e dagli studi in generale di "real-life", incluso questo dal database italiano, confermano il favorevole profilo di rischio/beneficio dei DOAC ed in particolare di Rivaroxaban. Tale beneficio è stato recepito anche dalle più autorevoli linee guida internazionali.

Letture consigliate

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016 Nov; 18 (11): 1609-78.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep; 365 (10): 883-91.
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. Eur Heart J. 2017 14; 38 (27): 2137-49.
4. Camm AJ, Fox KAA, Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. Europace. 2018 01; 20 (1): 1-11.
5. Uguccioni M, Terranova A, Lullo LD. Valutazione delle reazioni avverse agli anticoagulanti orali diretti registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza mediante uno specifico indice di rischio. Giornale Italiano di Cardiologia. 2018 Oct; 19 (10): 3-11.

Cod.art. 87185621 – AN. PP-XAR-IT-0239-1 – Data di deposito AIFA 17/04/2020
Classe A-RRL Xarelto® 20mg €96,76 – Xarelto ® 15mg 145,13
Medicinale soggetto a monitoraggio addizionale

CARDIONEFRO MAGAZINE
DIRETTORE RESPONSABILE: Aldo Primerano
RESPONSABILI SCIENTIFICI: Luca Di Lullo, Vincenzo Barbera, Antonio Bellasi, Carlo Lavalle
COMITATO DI REDAZIONE: Luca Di Lullo, Vincenzo Barbera, Antonio Bellasi, Antonio De Pascalis, Antonio Granata, Michele Magnocavallo
© APET S.r.l. - Roma - Tel. 062428352
Anno 4° - Numero speciale - Febbraio 2020 - Registrazione Tribunale di Roma n. 98 del 21.06.2017
Finito di stampare il 6 Marzo 2020 da VF Press S.r.l.s. - Roma - www.vfpress.it