

Questioni Aperte nei Grandi Trial Clinici sui Nuovi Anticoagulanti Orali

Lo Studio ROCKET-AF: trasferibilità dei risultati nei soggetti a basso rischio

Critical issues in megatrials on new oral anticoagulants. Rocket AF: applying results to low risk patients

Massimo Uguccioni¹, Cosimo Napoletano²

¹ UOC Cardiologia Ospedale CTO, A. Alesini, ASL Roma C.

² UOC Cardiologia P.O., ASL Teramo.

Corresponding author: Dr. Massimo Uguccioni; Via Volsinio 28, I-00199 Roma, Italy; E-mail: uguccioni.massimo@aslrmc.it

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica, con una prevalenza crescente con l'aumentare dell'età [1, 2] ed è associata ad un aumento del rischio di ictus di 4-5 volte, in gran parte provocato da eventi cardioembolici [3, 4].

Tradizionalmente, gli inibitori della vitamina K (AVK) sono il trattamento più comunemente impiegato per la prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti affetti da FA, in particolare in quelli a rischio intermedio o elevato di ictus ed il warfarin è stato per molti anni l'unico farmaco associato ad una significativa riduzione di mortalità nei pazienti con FA [5]. Tuttavia, la terapia con inibitori della vitamina K presenta, come è noto, numerosi "punti deboli", dalla variabilità individuale di risposta terapeutica alla necessità di monitoraggio costante nel tempo dei parametri coagulativi, alle rilevanti interazioni con farmaci ed alimenti [6]. Nella pratica clinica, tali limitazioni si possono tradurre in un inadeguato controllo del livello di scoagulazione, o più spesso nel mancato trattamento di pazienti che ne avrebbero necessità [7]. Grande interesse hanno pertanto suscitato i nuovi anticoagulanti orali (NAO), che, per le proprietà di inibizione selettiva di un singolo fattore della cascata coagulativa, sono con buona probabilità destinati ad un prossimo largo utilizzo per la maggiore facilità di impiego e la superiore maneggevolezza.

Due sono le classi di NAO introdotte recentemente nella pratica clinica: gli inibitori della trombina e gli inibitori del fattore X attivato; il dabigatran è la principale molecola del primo gruppo, mentre il rivaroxaban e l'apixaban appartengono al secondo

gruppo. Tutti e tre i farmaci sono stati studiati in trial clinici multicentrici, prospettici di fase III in pazienti affetti da FA non valvolare [8-10].

Lo studio ROCKET AF

Lo studio clinico di riferimento per il rivaroxaban, nel contesto della FA non valvolare, è il ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), un trial clinico in doppio cieco randomizzato, nel quale il rivaroxaban in monosomministrazione alla dose di 20 mg/die (15 mg/die nei soggetti con creatinina clearance tra 30 e 49 ml/min) è stato confrontato con warfarin titolato per mantenere i valori di INR compresi tra 2 e 3 [9]. Il ROCKET AF ha arruolato oltre 14000 soggetti con FA non valvolare, con pregresso ictus/TIA o embolia sistemica (55% del campione) oppure con almeno due fattori di rischio per tromboembolismo (scompenso cardiaco, diabete, ipertensione, età > 75 anni). A differenza di altri trial con NAO, che hanno privilegiato popolazioni a rischio intermedio-basso, la scelta dei ricercatori del ROCKET-AF è stata di arruolare pazienti che avessero un CHADS₂ score uguale o superiore a 2 (CHADS₂ score medio di 3.5), con caratteristiche cliniche più vicine a quelle del mondo reale (Tabella 1). Il follow-up è durato circa 2 anni con una mediana di 707 giorni.

Rivaroxaban si è dimostrato non inferiore a warfarin, soddisfacendo sia l'endpoint primario di efficacia che quello di sicurezza con una frequenza annua di ictus ed embolie sistemiche di 2.12% nel gruppo rivaroxaban e di 2.42% nel gruppo warfarin (HR 0.88; p < 0.001 per la non inferiorità), con una riduzione statisticamente significativa sia delle emorragie intracraniche (0.5%/anno vs. 0.7%/anno; p = 0.02) che degli eventi emorragici fatali (0.2%/anno vs. 0.5%/anno; p = 0.003), ma raggiungendo appieno la superiorità statistica nel periodo di trattamento attivo (ossia quando veniva effettivamente assunto il farmaco). Le conclusioni dello studio hanno confermato che nei pazienti con FA non valvolare ad alto rischio di ictus, il rivaroxaban si è dimostrato non inferiore al warfarin, e superiore durante trattamento attivo, ossia finché il paziente assumeva la dose di farmaco.

Trasferibilità dei risultati dello studio ROCKET-AF

Come precedentemente riportato, la popolazione del ROCKET-AF presentava un profilo di rischio intermedio-elevato, superiore a quelle del RE-LY [8] e dell'ARISTOTLE [10], che hanno arruolato in prevalenza pazienti a rischio più basso con CHADS₂ score medio = 2.1. Ne consegue che uno degli aspetti di maggiore interesse ai fini di un adeguato impiego clinico di rivaroxaban è rappresentato dalla trasferibilità dei risultati ottenuti nel ROCKET-AF su soggetti con FA non valvolare a più basso rischio tromboembolico. A tal fine, appare opportuna una riflessione sia sulle modalità di stratificazione del rischio tromboembolico adottate, che sulle caratteristiche cliniche della popolazione del ROCKET-AF.

Tabella 1. - Popolazione ROCKET AF: CHADS₂ e comorbidità

Caratteristiche	Rivaroxaban (N=7.131)	Warfarin (N=7.133)
CHADS ₂ , media ± DS	3,48±0,94	3,46±0,95
2, n (%)	925 (13,0)	934 (13,1)
3, n (%)	3.058 (42,9)	3.158 (44,3)
4, n (%)	2.092 (29,3)	1.999 (28,0)
5, n (%)	932 (13,1)	881 (12,4)
6, n (%)	123 (1,7)	159 (2,2)
Comorbidità, n (%)		
Ictus/TIA o ES progressi	3.916 (54,9)	3.895 (54,6)
Scompenso	4.467 (62,6)	4.441 (62,3)
Ipertensione	6.436 (90,3)	6.474 (90,8)
Diabete	2.878 (40,4)	2.817 (39,5)
Infarto pregresso	1.182 (16,6)	1.286 (18,0)
Vasculopatia periferica	401 (5,6)	438 (6,1)
BPCO	754 (10,6)	743 (10,4)
ClCr <50 mL/min	1.474 (20,7)	1.476 (20,7)

Modalità di stratificazione del rischio e limiti del CHADS₂ score

Un primo aspetto è relativo ai limiti dello schema di valutazione CHADS₂ score ai fini di una corretta identificazione del livello di rischio tromboembolico nel singolo soggetto. Come è noto, il CHADS₂ score è stato adottato come schema di stratificazione del rischio trombo embolico nei principali studi clinici di confronto tra NAO e warfarin [8, 9, 10] perché, tra i numerosi schemi o sistemi di punteggio finalizzati alla stratificazione del rischio, è il più utilizzato e l'unico largamente validato. Prevede per ogni paziente l'attribuzione di un punteggio massimo di 6 sulla base della presenza di cinque fattori di rischio: scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni, diabete, per ognuno dei quali si assegna un punto e pregresso ictus o TIA al quale si assegnano due punti (Tabella 2) [11]. Il punteggio così attribuito dovrebbe consentire una stratificazione dei soggetti in tre fasce (0 punti = rischio basso; 1 punto = rischio intermedio e da 2 punti in su = rischio elevato),

Tabella 2. - Rischio di ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare non trattati con terapia anti-coagulante, in accordo all'indice CHADS₂ [11]

Criteri di rischio CHADS ₂	Punteggio
Precedente ictus o TIA	2
Età >75 anni	1
Ipertensione	1
Diabete mellito	1
Insufficienza cardiaca	1

Tuttavia, lo schema CHADS₂ presenta alcune importanti limitazioni, che meritano qualche considerazione. Un primo limite è proprio in generale dei sistemi di punteggio che generano una stratificazione dei soggetti in livelli distinti di rischio, semplici da definire, ma che mal si prestano ad inquadrare correttamente una condizione come il rischio trombo-embolico, difficilmente categorizzabile, perché progressivamente crescente in funzione della presenza di una serie di parametri clinico-anamnestici. È un aspetto che rende, ad esempio, difficilmente confrontabili popolazioni diverse sulla sola base del punteggio CHADS₂ medio.

Vi sono poi altre limitazioni, specifiche del punteggio CHADS₂, come l'assenza tra i fattori di rischio clinico di condizioni di rilievo e di frequente riscontro, come la presenza di malattia vascolare aterosclerotica clinicamente o strumentalmente documentata, che rendono difficoltoso, se non arbitrario, stabilire differenze significative tra popolazioni sulla base del punteggio CHADS₂ [12]. Ma, soprattutto, il CHADS₂ score si è dimostrato largamente inadeguato nell'identificare correttamente la popolazione dei soggetti a "vero basso rischio", come confermano i confronti con altri tipi

di sistemi di punteggio adottati, sulla base sia della meta-analisi dello Stroke Risk in Atrial Fibrillation, in cui la percentuale del "basso rischio" variava dal 7% al 42% [13], che degli oltre mille pazienti con FA dell'Euro Heart Survey, nei quali il "basso rischio" oscillava tra il 9% ed il 48% [14]. Appare, pertanto, discutibile definire a basso rischio quel terzo circa dei pazienti del RE-LY e del ARISTOTLE con un CHADS₂ score di 0-1 che presentano un'incidenza annua di ictus pari a 1.7% nel gruppo con CHADS 0 e pari al 4.7% nel gruppo con CHADS 1 [15].

Sulla base di queste considerazioni, il recente "Focused Update" delle linee guida ESC ha infatti raccomandato l'impiego esclusivo del punteggio CHA₂DS₂-VASc, con l'obiettivo di una più efficace stratificazione dei pazienti "realmente" a basso rischio (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) [16].

Caratteristiche cliniche della popolazione del ROCKET-AF

Come già precedentemente sottolineato, per l'arruolamento nel ROCKET-AF era necessario che i pazienti presentassero almeno due fattori di rischio CHADS₂, oppure un pregresso episodio embolico cerebrale o sistemico. La popolazione del ROCKET-AF presentava pertanto valori medi di CHADS₂ score più elevati (3.5 circa) con l'87% dei pazienti con un CHADS₂ score uguale o superiore a 3, contro il 32% del RE-LY ed il 30% dell'ARISTOTLE.

Aldilà delle limitazioni intrinseche allo schema CHADS₂ precedentemente sottolineate, si può rilevare che negli studi di confronto tra warfarin e NAO, oltre alla fibrillazione atriale come condizione clinica di base, erano presenti comorbidità comuni anche se erano riscontrabili in percentuali significativamente superiori nella popolazione del ROCKET-AF. Analizzando in

dettaglio i tre trial più importanti [8-10], si può osservare che anche nel RE-LY ed ARISTOTLE sono stati arruolati pazienti in prevenzione secondaria, anche se in misura minore, pari al 19% nell'ARISTOTLE ed al 20% nel RE-LY, rispetto al ROCKET-AF nel quale rappresentavano il 55% dell'intera popolazione. Inoltre, in grande maggioranza i pazienti erano ipertesi, dal 90% del ROCKET-AF, al 78% nel RE-LY ed al 87% dell'ARISTOTLE, con un 40% di soggetti diabetici nel ROCKET-AF, contro il 23% nel RE-LY ed il 25% nell'ARISTOTLE. Anche la percentuale di pazienti con scompenso cardiaco congestizio era più elevata (62%) nel ROCKET-AF, rispetto al 32% del RE-LY ed al 35% dell'ARISTOTLE; invece erano sovrapponibili le percentuali di pazienti con pregresso infarto pari al 17% nel ROCKET-AF e nel RE-LY e del 15% nell'ARISTOTLE (Figura 1). La differenza di età tra le popolazioni non appare significativa, come conferma la mediana di 73 anni nel ROCKET-AF rispetto a 71.5 anni nel RE-LY ed a 70 anni nell'ARISTOTLE, con oltre il 40% dei pazienti nel ROCKET-AF ed il 31% nell'ARISTOTLE con età superiore ai 75 anni.

In conclusione, nel ROCKET-AF si osserva una maggiore percentuale di comorbidità associate, simili per tipologia a quelle riscontrate negli altri due studi; in tal senso è utile sottolineare che le caratteristiche della popolazione ROCKET-AF appaiono più simili a quelle della popolazione con FA non valvolare comunemente osservata nella vita reale, che è mediamente più anziana di quella arruolata nei trial clinici e più frequentemente affetta da comorbidità multiple.

Coerenza nei risultati tra le diverse classi di rischio nel ROCKET-AF

Vi è poi un ulteriore elemento a favore della trasferibilità dei dati dello studio ROCKET-AF anche nei pazienti a rischio intermedio. Se è vero che mancano nel trial soggetti con CHADS₂ score 0 o 1, si può tuttavia osservare una coerenza di risultato a favore di rivaroxaban in tutti i diversi sottogruppi con differente punteggio di rischio (CHADS₂ score da 2 a 6) indipendentemente dal profilo di gravità dei soggetti (Figura 2). Inoltre, dai dati del ROCKET-AF la riduzione del rischio (HR) in relazione alla presenza del-

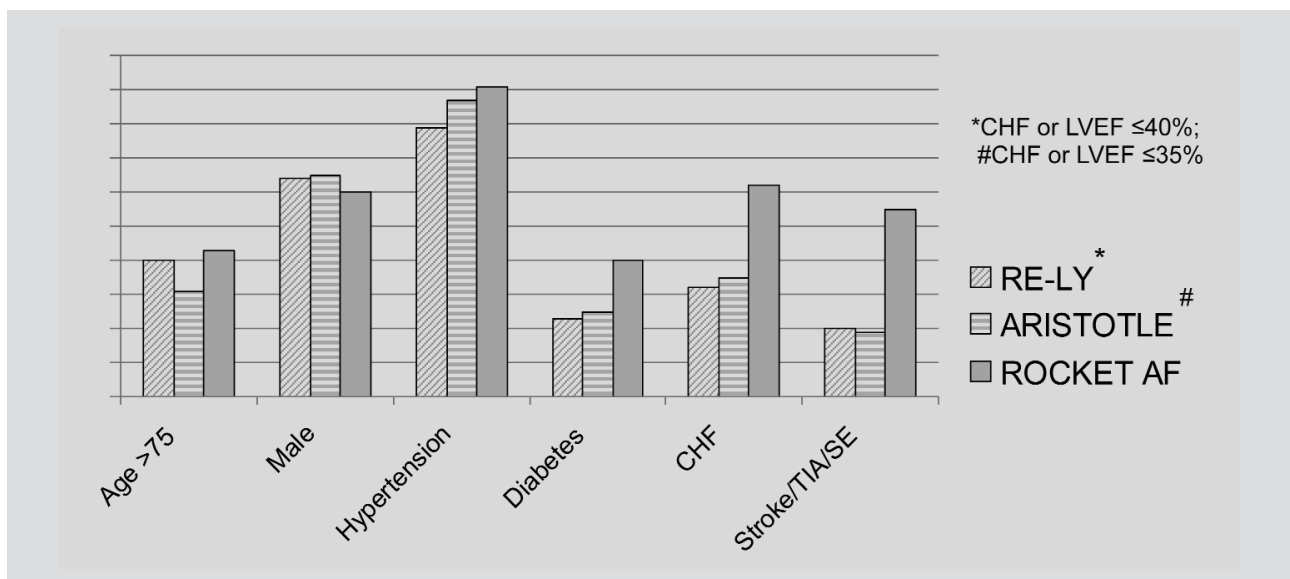


Figura 1. - Caratteristiche cliniche delle popolazioni arruolate: confronto tra i diversi trial.

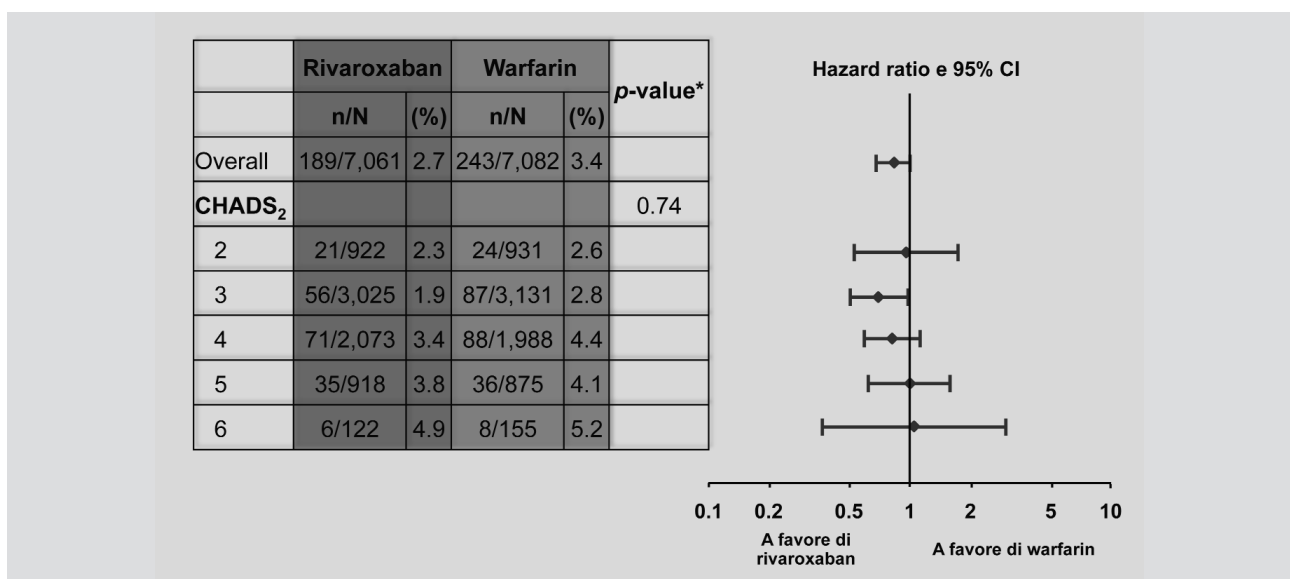


Figura 2. - Relazione tra classi di punteggio CHADS2 ed efficacia clinica di rivaroxaban. Vedi il testo per i dettagli.

le diverse condizioni cliniche appare indipendente dai valori di CHADS₂ score confermando che il beneficio di rivaroxaban si dimostra in un ampio spettro di rischio, con un HR più favorevole nel gruppo a CHADS₂ score più alto nei pazienti con diabete e/o scompenso, più favorevole invece nel gruppo a CHADS₂ score più basso nei pazienti con pregresso ictus/TIA e/o ipertesi [9].

Conclusioni

In conclusione, la trasferibilità dei risultati del ROCKET-AF anche nei soggetti con FA non valvolare a basso rischio appare plausibile per almeno due ordini di considerazioni:

- 1) esiste un continuum di rischio trombo-embolico nella popolazione di soggetti con FA non valvolare, progressivamente crescente in funzione del numero e del tipo di comorbidità presenti;
- 2) nel ROCKET-AF vi è una evidente coerenza di risultati favorevoli al rivaroxaban in tutte le classi di rischio CHADS₂ (da 2 a 6), con benefici che si esprimono in modo indipendente dal profilo di gravità e dal tipo di comorbidità. Sembra logico ritenere che i risultati osservati nelle classi a più alto rischio tromboembolico siano a maggior ragione trasferibili anche nei soggetti a più basso rischio.

Appare, pertanto, pienamente condivisibile la decisione della European Medicine Agency (EMA) di approvare l'impiego clinico di rivaroxaban per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti affetti da FA non valvolare con uno o più fattori di rischio clinico: scompenso congestizio, ipertensione arteriosa, diabete mellito, età \geq 75 anni, pregresso ictus o TIA, in accordo con le linee-guida ESC che non differenziano le indicazioni tra le diverse molecole di NAO [16].

Ad ulteriore conferma vi sono, infine, le linee guida NICE [17] che riconoscono come non vi siano ragioni plausibili perché i dati dello studio ROCKET-AF non possano essere trasferiti a una popolazione di pazienti con CHADS₂ score più basso.

Bibliografia

1. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
4. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, *et al.* Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (the European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392-8.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
6. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, *et al.* Quality of Anticoagulation Management Among Patients With Atrial Fibrillation. Results of a Review of Medical Records From 2 Communities. *Arch Intern Med* 2000; 160: 967-973.
7. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, *et al.* Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006; 129: 1155-66.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.*; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
11. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, *et al.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
12. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS₂ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation - friend or foe? *Thromb Haemost* 2010; 104: 45-8.
13. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39: 1901-10.
14. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, *et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.
15. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, *et al.* Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124.
16. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. TA256. London: National Institute for Health and Care Excellence. 2012.