

## Rivaroxaban nei pazienti con fibrillazione atriale e protesi biologica mitralica: risultati del RIVER trial

La prescrizione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) nel contesto della fibrillazione atriale (FA) è in continua espansione, sebbene sia tuttora preclusa nel paziente con stenosi mitralica moderata/severa o portatore di protesi valvolari meccaniche (la cosiddetta *fibrillazione atriale valvolare*). D'altra parte, non vi sono evidenze a sfavore dei DOAC in presenza di altre valvulopatie o di protesi biologiche al di fuori dei primi 3 mesi dall'impianto, quando invece il warfarin resta l'unica terapia approvata.

Nello specifico, limitate conferme su efficacia e sicurezza dei DOAC nel paziente con FA portatore di bioprotesi mitralica derivano da sotto-analisi dei trial registrativi di apixaban ed edoxaban (31 e 131 pazienti rispettivamente) e da un piccolo studio pilota con dabigatran condotto su 27 soggetti. Fino ad ora non erano invece disponibili dati su rivaroxaban, in quanto la presenza di una bioprotesi configurava un criterio di esclusione nel trial ROCKET AF.

A colmare questa lacuna ha pensato un gruppo di autori brasiliani, che ha recentemente pubblicato i risultati di un trial randomizzato che ha testato la terapia con rivaroxaban rispetto a warfarin nei pazienti con FA e bioprotesi mitralica (Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation- RIVER trial). L'outcome primario era un composito di morte, eventi cardiovascolari maggiori (ictus, attacco ischemico transitorio, embolia sistemica, trombosi valvolare o ricovero per scompenso cardiaco) ed eventi emorragici maggiori a 12 mesi.

Su un totale di 1005 pazienti, l'endpoint primario si è verificato dopo una media di 347.5 giorni nel gruppo rivaroxaban e di 340.1 giorni nel gruppo warfarin (differenza media di sopravvivenza 7.4 giorni, 95% CI 1.4-16.3,  $P < 0.001$  per non inferiorità). Non sono state rilevate differenze in termini di mortalità cardiovascolare (rispettivamente 3.4% vs. 5.1%; HR, 0.65; 95% CI, 0.35-1.20) né di sanguinamenti maggiori (1.4% vs. 2.6%; HR, 0.54; 95% CI, 0.21-1.35). L'incidenza di ictus è stata significativamente minore nel gruppo rivaroxaban (0.6% vs. 2.4%; HR, 0.25; 95% CI, 0.07-0.88).

Un dato importante da sottolineare è l'inclusione di circa un 18% di pazienti entro i primi 3 mesi dall'intervento chirurgico, ovvero nel lasso temporale in cui normalmente è prescritta la terapia con warfarin. Infatti, considerando che questo tipo di pazienti era stato escluso nei trial ARISTOTLE e ENGAGE AF-TIMI 48, mancavano evidenze a favore della prescrivibilità dei DOAC in tale contesto. In realtà, un trial simile al RIVER, presentato a marzo al congresso virtuale dell'*American College of Cardiology*, aveva parimenti confermato l'efficacia e la sicurezza di edoxaban in questo contesto (ENVALVE trial). A differenza del RIVER trial, in questo studio sono stati randomizzati 220 pazienti sottoposti a sostituzione valvolare mitralica con bioprotesi a prescindere dalla storia di FA e pertanto la terapia è stata circoscritta ai soli tre mesi successivi all'intervento. D'altra parte, nel RIVER trial, è stata anche condotta un'analisi per sottogruppi che conferma i risultati relativi all'endpoint primario indipendentemente dalla tempistica di arruolamento rispetto all'intervento (anzi, con un apparente vantaggio specifico di rivaroxaban nei primi tre mesi). In ogni caso l'incidenza di trombosi valvolare è stata molto bassa (inferiore all'1%) e simile nei due gruppi: dato rassicurante, seppure da interpretare con cautela proprio alla luce del ridotto numero di eventi.

Un elemento da considerare è il possibile limite circa la generalizzabilità dei risultati, in quanto la popolazione in esame era piuttosto giovane (età media 59 anni) e a basso rischio (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc medio 2.6), dato che potrebbe essere conseguente ad una maggior prevalenza di valvole reumatiche alla base dell'indicazione cardiocirurgica nelle casistiche brasiliane rispetto a quelle delle nostre latitudini.

Certamente la possibilità di prescrivere i DOAC senza necessità di monitoraggio dei valori di INR e con efficacia prevedibile è allettante nel paziente cardiocirurgico, e se questo trial apre uno spiraglio sul loro utilizzo in questo ambito, attendiamo i risultati dei trial randomizzati in corso con apixaban e rivaroxaban prima di valutare la possibile ulteriore estensione dell'indicazione anche nei pazienti con stenosi mitralica o protesi meccaniche.

### Bibliografia:

Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Hoffmann-Filho CR, de Lemos Soares Patriota R, Leiria TLL, Lamprea D, Precoma DB, Atik FA, Silveira FS, Farias FR, Barreto DO, Almeida AP, Zilli AC, de Souza Neto JD, Cavalcante MA, Figueira FAMS, Kojima FCS, Damiani L, Santos RHN, Valeis N, Campos VB, Saraiva JFK, Fonseca FH, Pinto IM, Magalhães CC, Ferreira JFM, Alexander JH, Pavanello R, Cavalcanti AB, Berwanger O; RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and

a Bioprosthetic Mitral Valve. N Engl J Med. 2020 Nov 14. doi: 10.1056/NEJMoa2029603. Epub ahead of print. PMID: 33196155.