

## Edoxaban nel trattamento del tromboembolismo venoso in pazienti oncologici

### Lo studio HOKUSAI VTE CANCER

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta la seconda causa di morte in pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia ed il rischio di recidiva di trombosi e di sanguinamento sono più alti tra i pazienti con cancro rispetto ai soggetti non affetti da neoplasia. Per il trattamento del TEV nei pazienti oncologici le linee guida raccomandano l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare (EBPM) per almeno sei mesi. Tuttavia, si tratta di una terapia particolarmente gravosa per i pazienti poiché richiede iniezioni sottocutanee quotidiane; inoltre, non vi sono evidenze univoche su quale debba essere l'approccio terminati i 6 mesi di trattamento. Lo studio Hokusai-VTE CANCER (1) è il primo trial clinico controllato randomizzato di non inferiorità ad aver confrontato l'efficacia e la sicurezza di un anticoagulante orale diretto (DOAC), l'edoxaban, rispetto all'EBPM (dalteparina) per il trattamento del TEV in pazienti neoplastici.

Sono stati arruolati 1.050 pazienti affetti da cancro attivo o diagnosticato entro i due anni dalla randomizzazione e confermato obiettivamente, di qualunque istotipo ad eccezione del carcinoma basocellulare e squamocellulare cutanei. Il 97% dei soggetti presentava un cancro attivo, il 72% era sottoposto a chemioterapia al momento della randomizzazione, ed il 53% aveva una malattia metastatica. Dal punto di vista delle manifestazioni cliniche del TEV, 657 pazienti (63%) presentavano embolia polmonare (EP) con o senza trombosi venosa profonda (TVP), mentre i restanti solo TVP isolata; 706 (67%) erano sintomatici. I pazienti sono stati trattati con dalteparina 200 U/kg una volta al giorno per almeno 5 giorni dalla diagnosi del TEV e poi randomizzati a ricevere in forma "open-label" edoxaban 60 mg una volta al giorno (o 30 mg/die in caso di clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min o peso corporeo inferiore a 60 kg), o dalteparina sottocute 200 U/kg una volta al giorno per un mese (e 150 U/kg successivamente), per un totale di almeno 6 mesi di terapia. I risultati del trial, pubblicati recentemente sul *New England Journal of Medicine*, dimostrano che l'endpoint primario, un composito di recidiva di TEV o emorragia maggiore durante i 12 mesi di follow-up, si è verificato nel 12.8% dei pazienti del gruppo edoxaban e nel 13.5% dei pazienti randomizzati a dalteparina (HR 0.97; 95% CI, 0.70 to 1.36; P = 0.0056 per non inferiorità). In termini di efficacia, edoxaban si è dimostrato addirittura superiore a dalteparina con una riduzione del rischio di recidiva di TEV del 3.8 %; in termini di sicurezza, la terapia con il DOAC ha comportato un incremento del rischio di emorragia maggiore del 3.1%. Tuttavia, se si analizzano in dettaglio gli eventi emorragici, si nota come questo sbilanciamento a sfavore di edoxaban risulti da un incremento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (in particolare del primo tratto digestivo), verificatosi principalmente nei pazienti che erano affetti da neoplasia in questa sede, mentre l'incidenza di emorragia intracranica è risultata sovrapponibile nei due gruppi di trattamento, così come l'occorrenza di sanguinamento grave (definito di categoria 3 o 4); inoltre, nel braccio edoxaban non sono stati registrati sanguinamenti fatali, mentre nel braccio dalteparina ne sono stati registrati due. Il trial ha soddisfatto anche l'outcome secondario di sopravvivenza libera da eventi (la proporzione di soggetti che nel tempo non presentano recidive di TEV, sanguinamenti maggiori e morte) a 12 mesi, con frequenze simili tra edoxaban e dalteparina.

In conclusione, i risultati dello studio Hokusai-VTE CANCER dimostrano per la prima volta che un DOAC, l'edoxaban, è non inferiore, in termini di efficacia e sicurezza, rispetto allo standard of care per il trattamento del TEV nei pazienti oncologici.

Questo trial senza dubbio rappresenta una svolta epocale nell'ambito del trattamento del TEV nei pazienti con cancro: il fatto che un anticoagulante diretto, assumibile per via orale, possa essere impiegato con sicurezza al posto dell'EBPM, alleviando i pazienti oncologici dal peso di un'iniezione sottocutanea quotidiana, sta già avendo un impatto sulla pratica clinica quotidiana e rivoluzionerà definitivamente l'approccio futuro alla terapia del TEV associato a neoplasia. Alla luce dei risultati del trial, è auspicabile che le linee guida internazionali modifichino le attuali indicazioni introducendo edoxaban, accanto all'EBPM, quale valida opzione terapeutica per la terapia del TEV in questo setting clinico. Restano valide le cautele sulle interferenze farmacologiche con certi chemioterapici e la non indicazione o almeno l'attenzione nei pazienti con neoplasie del primo tratto digestivo. In conclusione, la necessità di un'attenzione clinica e di una revisione periodica dell'indicazione.

1. *Raskob GE, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. NEJM 2018;;378:615-624.*