

Rivaroxaban rispetto agli anticoagulanti convenzionali per il trattamento del tromboembolismo venoso acuto nei bambini: uno studio randomizzato, controllato, di fase 3 – lo Studio Einstein-jr

Fonte: Male C. et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020 Jan;7(1):e18-e27.

Il trattamento del tromboembolismo venoso nei bambini si basa su dati ottenuti da studi clinici condotti su pazienti adulti e spesso insufficienti riguardo la loro efficacia e sicurezza in questa popolazione. Pertanto, lo studio condotto da Male C. e Colleghi ha avuto come obiettivo principale quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban rispetto agli anticoagulanti convenzionali nei bambini con tromboembolia venosa.

Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, con gruppi paralleli, in aperto, in cui sono stati arruolati bambini di età compresa tra 0 e 17 in 107 ospedali pediatrici di 28 paesi con documentato tromboembolismo venoso acuto in trattamento con eparina. Sono stati quindi assegnati con uno schema di randomizzazione 2:1 a trattamento con rivaroxaban, dosato per il peso corporeo (compresse o sospensione orale), per un trattamento equivalente di 20 mg/dose degli adulti o anticoagulanti convenzionali (eparina o passaggio ad un antagonista della vitamina K).

La randomizzazione è stata stratificata per età e sede di tromboembolia venosa. Il periodo del trattamento principale è stato di 3 mesi (1 mese nei bambini di età <2 anni con tromboembolia venosa in sede di cateterismo venoso). L'*endpoint* primario di efficacia era costituito dalla recidiva di tromboembolismo venoso sintomatico (*endpoint* di trattamento), mentre l'*endpoint* principale di sicurezza era costituito da un sanguinamento maggiore o minore, ma clinicamente rilevante; valutato nei pazienti che avevano ricevuto una o più dosi di rivaroxaban. Un test di *imaging* ripetuto è stato ottenuto alla fine del periodo di trattamento principale e confrontato con il test di *imaging* di base.

Dal 14 novembre 2014 al 28 settembre 2018, sono stati arruolati 500 (96%) dei 520 bambini sottoposti a screening per l'idoneità. Dopo un follow-up mediano di 91 giorni (IQR 87-95) nei bambini che avevano ricevuto un periodo di trattamento di 3 mesi (n=463) e 31 giorni (IQR 29-35) nei bambini che avevano avuto un periodo di trattamento di 1 mese (n=37), la recidiva di tromboembolismo venoso sintomatico si è verificata in 4 (1%) dei 335 bambini che ricevevano rivaroxaban e 5 (3%) dei 165 che ricevevano lo standard anticoagulanti (rapporto di rischio [HR] 0,40, 95% CI 0,11-1,41). L'*imaging* ripetuto ha mostrato un effetto migliore di rivaroxaban sul

carico trombotico rispetto agli anticoagulanti standard ($p=0.012$). Il sanguinamento (maggiore o minore ma clinicamente rilevante) si è verificato in 10 (3%) dei 329 bambini (tutti non gravi) che hanno ricevuto rivaroxaban e in tre (2%) dei 162 bambini (due maggiori e uno minore) trattati con anticoagulanti convenzionali (HR 1,58, IC 95% 0,51–6,27). Stime assolute e relative di efficacia e sicurezza di rivaroxaban rispetto allo standard le stime sull'anticoagulazione erano simili a quelle degli studi con rivaroxaban negli adulti. Non si sono registrati decessi correlati al trattamento anticoagulante.

In conclusione, nei bambini con trombo-embolia venosa acuta, il trattamento con rivaroxaban ha provocato un effetto simile, con un basso rischio di recidiva, e ridotto carico trombotico senza aumento del sanguinamento, rispetto al trattamento con anticoagulanti convenzionali.

Lo studio EINSTEIN-Jr è il primo studio di fase tre riguardante un anticoagulante orale diretto condotto sui bambini ed il più grande studio sull'anticoagulazione mai fatto in questi pazienti.

I risultati mostrano che il trattamento con rivaroxaban (somministrato ad un dosaggio aggiustato per il peso corporeo) nei bambini con problemi venosi di trombo-embolia ha comportato un rischio di recidiva altrettanto basso ed un ridotto carico trombotico, senza comportare un aumento del sanguinamento rispetto agli anticoagulanti *standard*.

I risultati di questo studio e la relativa efficacia e sicurezza di rivaroxaban rispetto agli anticoagulanti standard nei bambini sono stati simili a quelli osservati negli studi sugli adulti, pertanto, lo studio EINSTEIN-Jr di fase tre nel complesso fornisce prove sufficienti per raccomandare l'uso pratico di rivaroxaban anche in bambini. Inoltre, la disponibilità della sospensione orale di rivaroxaban eviterà la necessità di un trattamento a lungo termine nei bambini con anticoagulanti somministrati per via parenterale o sottocutanea. Tutto questo comporterà sicuramente maggiore *compliance* da parte dei piccoli pazienti e maggiore aderenza al trattamento.