

Rivaroxaban nel trattamento esteso della trombosi venosa distale isolata: risultati dello studio RIDTS

Caterina Cenci, Domenico Prisco

Keywords: rivaroxaban, trombosi venosa distale, studio randomizzato controllato, trattamento esteso, placebo.

La trombosi venosa profonda distale (TVPD) interessa le vene sottopoplitee e rappresenta il 31-56% di tutte le trombosi venose profonde (TVP). Anche se la TVPD ha una prognosi migliore della TVP prossimale, i tassi di estensione alle vene prossimali o embolizzazione alle arterie polmonari possono raggiungere il 22% nei pazienti non trattati. Ancora oggi, la gestione ottimale della TVPD rimane controversa: le linee guida internazionali, infatti, suggeriscono una terapia anticoagulante a dose piena solo per i pazienti che presentano sintomi o con fattori di rischio per l'estensione, mentre, per tutti gli altri pazienti, è consigliato un imaging seriato delle vene profonde per due settimane. Inoltre, per i pazienti trattati con anticoagulante, la durata ottimale della terapia non è chiara. Pertanto, un gruppo di ricercatori coordinati da Walter Ageno, ha indetto lo studio RIDTS (Rivaroxaban for the treatment of symptomatic Isolated Distal deep vein Thrombosis) (1) allo scopo di confrontare l'efficacia e la sicurezza di due diverse durate di trattamento con rivaroxaban in pazienti con TVPD isolata sintomatica. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha coinvolto 28 centri italiani. I pazienti erano considerati eligibili se avevano una diagnosi di TVPD isolata formulata entro le 72 ore precedenti la visita di arruolamento e se assumevano una qualsiasi terapia anticoagulante parenterale o orale a dose intermedia (p. es., 1 mg/kg una volta al giorno per eparina a basso peso molecolare) o terapeutica da non più di tre giorni. I criteri di esclusione dallo studio erano rappresentati dallo stato di gravidanza o allattamento, dalla diagnosi di cancro in fase attiva, da una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, da un'insufficienza epatica o cirrosi classe Child Pugh B o C e da qualsiasi altra controindicazione alla terapia con rivaroxaban. Tutti i pazienti arruolati hanno ricevuto rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per tre settimane seguito da rivaroxaban 20 mg una volta al giorno per tre settimane. Alla fine delle sei settimane di trattamento, i pazienti che non avevano sviluppato trombosi o complicanze emorragiche sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban 20 mg o placebo una volta al giorno per altre sei settimane. Sono state programmate in totale cinque visite di follow-up: al basale, a tre settimane (± 2 giorni), sei settimane (± 2 giorni), tre mesi (± 2 giorni) e 24 mesi. In occasione delle visite a sei settimane, tre mesi e 24 mesi, è stato eseguito un ecocolordoppler del distretto venoso degli arti inferiori così come ogni qual volta durante il follow up fossero comparsi segni suggestivi per TVP. L'endpoint primario di efficacia è stato rappresentato dalla recidiva di tromboembolismo venoso (TEV) durante il follow-up definita come un composito di progressione della TVPD, recidiva di TVPD isolata, TVP prossimale, embolia polmonare sintomatica, o embolia polmonare fatale. L'endpoint primario di sicurezza è stato rappresentato dall'incidenza di sanguinamento maggiore dopo la randomizzazione, definito secondo i criteri della Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi. Lo studio ha incluso inizialmente 448 pazienti, dei quali 46 sono stati esclusi durante le prime 6 settimane di trattamento. Dei pazienti rimanenti, 200 sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con rivaroxaban e 202 sono stati assegnati al braccio placebo. L'endpoint primario di efficacia si è verificato in 23 (11%) pazienti nel braccio rivaroxaban e in 39 (19%) pazienti nel braccio placebo (rischio relativo 0,59, $P=0,03$): la recidiva di TVPD

isolata si è verificata in 16 (8%) pazienti nel braccio rivaroxaban e in 31 (15%) pazienti nel braccio placebo ($P=0,02$) mentre una TVP prossimale o embolia polmonare si è verificata in 7 (3%) pazienti nel braccio rivaroxaban e 8 (4%) pazienti nel braccio placebo ($P=0,80$). Inoltre, una risoluzione completa del coagulo è stata documentata in 250 su 289 (86%) e in 202 su 294 segmenti venosi interessati (69%) nei pazienti che assumevano rispettivamente rivaroxaban e placebo a tre mesi ($P<0,001$) e in 265 su 289 (92%) e 245 su 294 (83%), rispettivamente, a 24 mesi ($P=0,003$). Durante il follow up, non è stato registrato nessun sanguinamento maggiore, in entrambi i bracci di trattamento.

In conclusione, quindi, la prosecuzione della terapia anticoagulante con rivaroxaban per altre 6 settimane nei pazienti con TVPD isolata è vantaggiosa in quanto riduce significativamente il rischio di recidiva di TEV, principalmente TVPD isolata, senza aumentare il rischio di emorragia. Questo dato è stato confermato tra i diversi sottogruppi, compresi i pazienti a più basso rischio ovvero quelli con trombosi di vene muscolari e con trombosi provocata. Inoltre, il trattamento prolungato con rivaroxaban è stato associato a tassi di risoluzione completa del coagulo significativamente più elevati rispetto a placebo, aspetto particolarmente rilevante dato il ruolo dell'ostruzione venosa residua nello sviluppo della sindrome post-trombotica. I risultati del trial, se confermati in studi successivi, e su popolazioni più ampie di pazienti, potranno contribuire a chiarire la l'attuale controversia sull'ottimale strategia terapeutica della TVPD isolata.

Bibliografia

1. Ageno W, Bertù L, Bucherini E, et al. Rivaroxaban treatment for six weeks versus three months in patients with symptomatic isolated distal deep vein thrombosis: randomised controlled trial. *BMJ* 2022;379:eb072623.