

## **Efficacia e sicurezza di edoxaban per la terapia a lungo termine del TEV: dati real-life**

Con l'ingresso degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) nella pratica clinica quotidiana, sempre più dati emergono dall'analisi degli studi post-marketing che offrono il vantaggio, rispetto ai trial regolatori, di includere pazienti del mondo reale. Tra questi, il RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica) è un registro iniziato in Spagna nel 2001, e successivamente esteso in diversi paesi europei ed extra-europei, che raccoglie informazioni riguardanti le caratteristiche basali, le comorbidità, i fattori di rischio, oltre alla terapia (farmaco, dosi, regime e durata) ed alla prognosi durante un follow-up di almeno 3 mesi dei pazienti con diagnosi di tromboembolismo venoso (TEV).

Attingendo al database del RIETE, un gruppo di ricercatori coordinati da Giuseppe Camporese, ha recentemente effettuato un'analisi allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di edoxaban nella terapia a lungo termine del TEV nel mondo reale, confrontando il tasso del composito di recidive di TEV o sanguinamento maggiore durante la terapia nei pazienti che hanno assunto la dose raccomandata rispetto a quella non raccomandata di edoxaban. Secondo la scheda tecnica del farmaco, infatti, la dose raccomandata è di 60 mg al giorno, ma il dosaggio dovrebbe essere ridotto a 30 mg al giorno nei pazienti con clearance della creatinina (CrCl) di 15–50 ml / minuto, peso corporeo ≤ 60 kg o concomitante uso di inibitori della glicoproteina P.

L'analisi ha coinvolto 562 pazienti che, da ottobre 2015 a novembre 2019, hanno ricevuto edoxaban per la terapia a lungo termine del TEV; di questi, 146 (26%) soddisfacevano i criteri per la riduzione della dose.

Tra i 416 pazienti cui sarebbe spettato il dosaggio pieno, 23 (5,5%) hanno comunque ricevuto la dose ridotta di edoxaban. Si è trattato di pazienti significativamente più anziani ( $74 \pm 14$  vs  $62 \pm 15$  anni;  $P < 0,001$ ), di peso corporeo inferiore, ( $73 \pm 12$  contro  $82 \pm 13$  kg;  $P < 0,01$ ) e con funzione renale più compromessa (CrCl  $79 \pm 24$  contro  $99 \pm 34$  ml / minuto;  $P < 0,001$ ) rispetto ai soggetti che hanno assunto 60 mg/die. Per quanto riguarda l'outcome, durante il corso della terapia, 2 pazienti hanno sviluppato una recidiva di TEV, 5 hanno avuto un sanguinamento maggiore e 5 sono deceduti (di cui 2 a causa di un sanguinamento); nessun paziente ha sviluppato recidive di embolia polmonare. Complessivamente, i pazienti che hanno ricevuto la dose ridotta di edoxaban (e cui spettava la dose piena) hanno avuto un tasso significativamente più alto del composito di recidive di TEV e sanguinamento (HR 8,37; 95% CI 1,12–42,4) ed un tasso di mortalità più elevato (HR 31,1; IC 95% 4,63-262) rispetto ai soggetti che hanno assunto correttamente 60 mg al giorno. Dall'altro lato, tra i 146 pazienti che soddisfacevano i criteri per la riduzione della dose di edoxaban, 54 (37%) hanno comunque ricevuto la dose piena; si trattava di soggetti più giovani ( $71 \pm 17$  contro  $79 \pm 17$  anni;  $P < 0,05$ ) e con livelli di CrCl più elevati al basale ( $57 \pm 29$  contro  $47 \pm 27$  ml / minuto) rispetto ai pazienti che hanno assunto 30 mg/die. Durante il follow up, è stato registrato 1 sanguinamento maggiore e 4 pazienti sono deceduti mentre nessun paziente ha sviluppato recidive di TEV. È interessante notare che nessuno dei 54 "erroneamente" trattati con il dosaggio pieno di edoxaban ha sviluppato un sanguinamento maggiore, né è stato registrato un tasso di mortalità più elevato in questo sottogruppo.

I risultati dello studio offrono diversi spunti di riflessione. Innanzi tutto, si tratta del primo studio real-life su pazienti che ricevono edoxaban per la terapia a lungo termine del TEV ed il profilo di efficacia e sicurezza del farmaco evidenziato nel trial regolatorio è stato confermato anche sui pazienti del mondo reale. In secondo luogo, dall'analisi emerge come una considerevole fetta di pazienti siano trattati con dosaggi non raccomandati: nella pratica clinica quotidiana, i medici tendono a prescrivere dosi più basse ai pazienti che ritengono più fragili basandosi essenzialmente sull'età e sulla funzione renale. Tuttavia, durante il follow up, i pazienti che hanno ricevuto il dosaggio ridotto del farmaco hanno avuto complessivamente un tasso 20 volte più alto di recidiva di TEV e, sorprendentemente, 5 volte più alto di sanguinamento maggiore rispetto ai soggetti trattati con il dosaggio pieno. Secondo questi dati, appare quindi evidente che ridurre la dose laddove non sia raccomandato nell'intento di "proteggere" il paziente più fragile lo espone in realtà a rischi molto maggiori. L'altro aspetto interessante è il fatto che nessuno dei pazienti che ha assunto il

dosaggio pieno, pur dovendo ricevere la dose ridotta, ha sanguinato: questo risultato, se da un lato ribadisce la sicurezza di edoxaban anche nel sottogruppo di pazienti più fragili, dall'altro suggerisce che gli attuali criteri di riduzione della dose, che peraltro sono stati formulati per i pazienti con fibrillazione atriale ed estesi successivamente ai pazienti con TEV, dovrebbero forse essere rivisitati. Per questo occorreranno dei trial ad hoc in cui i due dosaggi siano confrontati in diversi sottogruppi di pazienti magari estendendo l'analisi ad altre condizioni cliniche che potrebbero avere una qualche influenza sull'outcome.

In attesa dei dati che verranno e delle possibili future modifiche alle raccomandazioni in corso, il monito è di attenersi strettamente alle indicazioni della scheda tecnica per non rischiare, con scelte azzardate, di esporre i pazienti a gravi conseguenze.

### **Bibliografia**

1. Camporese G, Simioni P, Di Micco P, et al. Edoxaban for the Long-Term Therapy of Venous Thromboembolism: Should the Criteria for Dose Reduction be Revised? *Clin Transl Sci* 2021; 14: 335–342.