

Rivaroxaban nella profilassi del TEV dopo ospedalizzazione per COVID 19: lo studio MICHELLE.

Come è noto, i pazienti ospedalizzati per infezione da SARS COV 2 sono ad alto rischio di tromboembolismo venoso (TEV); le attuali linee guida raccomandano pertanto una profilassi anti-trombotica con eparina durante il ricovero ospedaliero mentre non vi è, ad oggi, un consenso circa l'estensione della profilassi dopo la dimissione. I dati provenienti dal più grande registro prospettico, che ha incluso quasi 5000 pazienti, mostrano che l'incidenza di TEV, tromboembolismo arterioso, o morte per tutte le cause dopo la dimissione non è trascurabile e si attesta al 7,13%, mentre è quasi la metà nei pazienti che proseguono la profilassi antitrombotica. Partendo dai risultati incoraggianti dello studio MARINER (1), un gruppo di ricercatori, coordinati da Eduardo Ramacciotti, ha indetto lo studio MICHELLE (Medically Ill Hospitalized Patients for COVID-19 THrombosis Extended Prophylaxis With Rivaroxaban ThErapy) (2), i cui risultati sono stati da poco pubblicati sulla rivista Lancet. Il trial, multicentrico, randomizzato in aperto, è stato condotto in 14 centri in Brasile ed ha incluso 320 pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso, identificato da un punteggio IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Tromboembolismo) ≥ 4 o di 2–3 associato ad un D-dimero >500 ng/mL. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere, alla dimissione dall'ospedale, rivaroxaban 10 mg/die o nessuna terapia anticoagulante per 35 giorni. Tutti i pazienti avevano ricevuto una tromboprofilassi con dosi standard di eparina durante ricovero. L'outcome primario di efficacia in un'analisi intention-to-treat era rappresentato da un composito di TEV sintomatico o fatale, TEV asintomatico diagnosticato con ecocolordoppler venoso degli arti inferiori ed angio-TC polmonare, tromboembolismo arterioso sintomatico e morte cardiovascolare al giorno 35. L'endpoint primario di sicurezza era rappresentato dal sanguinamento maggiore.

Dai risultati emerge come le caratteristiche basali fossero omogenee nei due gruppi di pazienti: l'età media era di 57,1 anni, 127 (40%) erano di sesso femminile, e l'indice di massa corporea medio era di 29,7 kg/m². 165 (52%) pazienti erano stati ricoverati in terapia intensiva mentre i restanti erano stati ricoverati in degenza ordinaria; 197 (62%) pazienti avevano un punteggio IMPROVE di 2–3 e livelli elevati di D-dimero e 121 (38%) avevano un punteggio IMPROVE ≥ 4 . L'outcome primario di efficacia si è verificato in cinque (3%) dei 159 pazienti assegnati a rivaroxaban e in 15 (9%) dei 159 pazienti che avevano interrotto la terapia anticoagulante (rischio relativo 0,33, IC 95% 0,12–0,90; $p=0,0293$). In particolare, nel gruppo rivaroxaban si sono verificati meno casi di embolia polmonare sintomatica o asintomatica. Tra gli endpoint secondari, rivaroxaban ha ridotto il tasso di TEV sintomatico/fatale (0,63% vs 5,03%; RR 0,13; IC 95% 0,02-0,99) ed il composito di TEV sintomatico, infarto del miocardio, ictus e morte cardiovascolare (0,63% vs 5,66%; RR 0,11; 95% CI 0,01-0,87). Per quanto riguarda la sicurezza, in nessuno dei due bracci si sono verificati sanguinamenti maggiori.

In conclusione, in pazienti ad alto rischio trombotico dimessi dopo un'ospedalizzazione per COVID-19, l'assunzione di rivaroxaban 10 mg/die estesa per 35 giorni ha migliorato la prognosi rispetto all'interruzione della profilassi poiché ha determinato una riduzione del TEV senza incrementare il rischio di sanguinamento maggiore. Lo studio MICHELLE rappresenta il primo trial randomizzato che esplori il vantaggio di una trombo-profilassi prolungata dopo un'ospedalizzazione per COVID 19. Data l'esiguità del campione di pazienti analizzato, non è possibile trarre conclusioni definitive ma senza dubbio questi risultati aprono la strada a trial successivi (alcuni già in corso) su popolazioni più ampie di pazienti che, se porteranno a risultati univoci, potranno modificare, in un futuro prossimo, le attuali raccomandazioni delle linee guida internazionali.

Bibliografia

1. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med* 2018; 379: 1118–1127.
2. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2022; 399: 50–59.