

## I DOAC nella terapia delle trombosi venose cerebrali: risultati dello studio ACTION-CVT

Le trombosi venose cerebrali (CVT) costituiscono una rara causa di ictus nei pazienti giovani; per il loro trattamento, le linee guida raccomandano eparina o fondaparinux seguiti da terapia anticoagulante orale alla stregua del tromboembolismo venoso (TEV) in altra sede. Tuttavia, mentre gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) rappresentano ad oggi la terapia di prima scelta per le trombosi venose profonde (TVP) a carico degli arti inferiori, pochi sono i dati circa il loro profilo di efficacia e sicurezza nella terapia delle CVT, in quanto poco rappresentate nelle casistiche degli studi registrativi. Esiste uno studio recente, il RESPECT-CVT (1), in cui 120 pazienti con CVT sono stati randomizzati a ricevere dabigatran o warfarin, che non ha mostrato differenze significative in termini di efficacia e sicurezza tra i due farmaci; tuttavia, questo studio era sottodimensionato per poter fornire risultati conclusivi a causa dei bassi tassi di recidiva di TEV e complicanze emorragiche. Sulla scia di questi dati incoraggianti, un gruppo di ricercatori americani, coordinati da Shadi Yaghi, ha indetto uno studio, ACTION-CVT (2), i cui risultati sono stati da poco pubblicati sulla rivista Stroke, in cui il profilo di efficacia e sicurezza dei DOAC è stato confrontato con quello dello standard of care (eparina+warfarin) in una coorte di pazienti con CVT. Si tratta di uno studio retrospettivo internazionale multicentrico (condotto in Stati Uniti, Europa e Nuova Zelanda) che ha coinvolto 845 pazienti con CVT, trattati con warfarin o DOAC, dal gennaio 2015 al dicembre 2020. Dei pazienti arruolati sono stati registrati i dati demografici, i fattori di rischio per CVT, i test per trombofilia maggiore, i dati di imaging di base e gli esiti clinici e radiologici. L'outcome primario dello studio era rappresentato dalla recidiva di CVT (intesa come una CVT de novo o un'estensione della precedente CVT) o TEV in altra sede durante la terapia anticoagulante orale; è stato inoltre valutato lo stato di ricanalizzazione dei vasi cerebrali coinvolti al neuroimaging in termini di nessuna, parziale o totale ricanalizzazione in corso di terapia. L'outcome di sicurezza era rappresentato dall'incidenza di emorragia maggiore (intracranica o extracranica maggiore) e morte per tutte le cause durante il trattamento. L'età media dei pazienti arruolati era di 44,8 anni, il 64,7% erano donne: il 33,0% ha ricevuto solo DOAC, il 51,8% ha ricevuto solo warfarin e il 15,1% ha ricevuto entrambi i trattamenti in tempi differenti. Tra i pazienti che hanno assunto un DOAC, il 13,5% (55) ha utilizzato dabigatran, il 18,2% (74) rivaroxaban, il 66,6% (271) apixaban, e l'1,7% (7) altri o più DOAC. Durante un follow-up mediano di 345 giorni si sono verificate 5,68 trombosi venose ricorrenti (17 TEV, 27 CVT, 2 TEV+CVT), 3,77 emorragie maggiori (23 emorragie intracraniche e 9 emorragie extracraniche) e 1,84 decessi per 100 pazienti-anno. Tra i 525 pazienti in cui è stato possibile analizzare la ricanalizzazione al neuroimaging, in 192 (36,6%) è stata completa, in 253 (48,2%) parziale e in 80 (15,2%) nessuna. Al confronto con warfarin, il trattamento con DOAC è stato associato a un rischio simile di recidiva di TEV (aHR, 0,94 [IC 95%, 0,51–1,73]; P=0,84), morte (aHR, 0,78 [IC 95%, 0,22–2,76]; P=0,70) e ad un tasso di ricanalizzazione parziale/completa (aOR, 0,92 [IC 95%, 0,48–1,73]; P=0,79) sovrapponibili, con un minor rischio di emorragia maggiore (aHR, 0,35 [IC 95%, 0,15–0,82]; P=0,02).

I risultati del trial mostrano quindi, per la prima volta su larga scala, in pazienti del mondo reale, che i DOAC possiedono un'efficacia equiparabile a quella del warfarin con un più vantaggioso profilo di sicurezza anche nella terapia delle CVT. Questi dati, se confermati in ulteriori studi osservazionali prospettici e randomizzati, alcuni già in corso, come il DOAC-CVT study (Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis; <https://clinicaltrials.gov; NCT04660747>) e il SECRET trial (Study of Rivaroxaban for Cerebral Venous Thrombosis; <https://clinicaltrials.gov; NCT03178864>), potranno cambiare le raccomandazioni delle linee guida internazionali così che i DOAC costituiranno la prima linea di trattamento anche per i pazienti con CVT.

## **Bibliografia**

1. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, et al; RE-SPECT CVT Study Group. Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2019;76:1457–1465.
2. Yaghi S, Shu L, Bakradze E, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis (ACTION-CVT): A Multicenter International Study. *Stroke* 2022;53:728–738.