

# Terapia del tromboembolismo venoso nei pazienti con cancro: il ruolo dei nuovi anticoagulanti

**Mario Mandalà**

Unità di Oncologia Medica,  
Dipartimento di Oncologia ed Ematologia,  
Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Cancer,  
Bergamo

## RIASSUNTO

Esistono evidenze cliniche che gli anticoagulanti orali (NOACs) sono paragonabili alla terapia tradizionale a base di eparina a basso peso molecolare (EBPM) seguito da un antagonista della vitamina K nella maggior parte dei pazienti con tromboembolismo venoso. Al momento questi risultati non possono essere estrapolati nella popolazione generale oncologica perché gli studi clinici randomizzati pubblicati finora hanno incluso pochi pazienti con cancro, peraltro altamente selezionati. Inoltre, questi farmaci non sono stati confrontati con le EBPM, che rappresentano lo standard di cura per il trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti affetti da cancro. Altre limitazioni di particolare importanza per i pazienti con cancro sono l'interazione con la chemioterapia, i problemi legati all'insufficienza renale, o il coinvolgimento massivo metastatico del fegato perché questi pazienti hanno maggiori rischi di trombosi ricorrente e sanguinamento, in assenza di antidoti. L'uso di NOACs non può essere raccomandato dalle linee guida internazionali, ma è ora in fase di studio in trial clinici in corso, che valuteranno nel prossimo futuro il loro ruolo nella profilassi e nel trattamento del TEV in pazienti affetti da cancro.

*Parole chiave.* Nuovi anticoagulanti orali, trattamento, tromboembolismo venoso.

## SUMMARY

### **Therapy of venous thromboembolism in cancer patients: the role of new anticoagulants**

There is evidence that the novel oral anticoagulants (NOACs) are comparable to traditional therapy using low molecular weight heparin (LMWH) followed by a vitamin K antagonist in most patients with venous thromboembolism. At present these results cannot be extrapolated to the general oncology population because randomized clinical trials published so far have included very few and highly selected patients with cancer. Furthermore, these drugs have not been compared to the LMWHs, that represent the standard of care in the treatment of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. Other limitations of particular importance to patients with cancer, such as chemotherapy interaction, renal impairment, or hepatic involvement with metastases also

need to be carefully considered because these patients have higher risks of recurrent thrombosis and bleeding. The use of NOACs cannot be recommended by international guidelines but is now being explored in ongoing clinical trials, that will address their role in the prophylaxis and treatment of VTE in cancer patients.

*Key words.* NOAC, cancer patients, treatment, venous thromboembolism.

## Terapia della fase acuta

Il trattamento standard del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti con cancro, in assenza di controindicazioni note, non differisce da quello dei pazienti senza cancro e consiste in una fase iniziale in cui si somministra eparina [non frazionata (ENF) o l'eparina a basso peso molecolare (EBPM)], seguita dall'anticoagulazione con anticoagulanti orali. L'ENF sodica viene somministrata in un bolo iniziale di 5000 UI seguito dall'infusione endovenosa continua di dosi variabili, aggiustate in modo da ottenere, e mantenere, un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) pari a 1,5-2,5 volte il valore basale. Le EBPM vengono invece somministrate in dosi fisse, aggiustate al peso corporeo, per via sottocutanea due volte al giorno. Esse hanno la stessa efficacia e sicurezza dell'ENF nel trattamento iniziale del TEV<sup>1-3</sup>. Possibilmente entro 24 ore dall'inizio dell'eparina va iniziata l'embricatura con l'anticoagulante orale. Al raggiungimento del range terapeutico di anticoagulazione (INR 2-3) per almeno 2 giorni consecutivi, l'eparina viene sospesa, e viene continuato solo l'anticoagulante orale. Oggigiorno le EBPM possono essere considerate lo standard terapeutico per la terapia iniziale della trombosi. Anche nei pazienti oncologici i due trattamenti, EBPM *versus* ENF, nella fase iniziale, risultano sovrapponibili nel prevenire le recidive trombotiche. Infatti, con tali schemi, l'outcome a breve termine nei pazienti oncologici non è diverso da quello osservato nei pazienti con TEV non oncologici è parimenti favorevole in questi pazienti come nei pazienti senza cancro.

## Quale durata del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici?

Il trattamento anticoagulante standard a lungo termine con gli anticoagulanti orali (inibitori della vitamina K), al range terapeutico (INR 2-3), si è dimostrato inequivocabilmente efficace nella prevenzione delle recidive del TEV. La durata di tale trattamento dopo un unico episodio di TEV rimane ancora dibattuta. È stato, comunque, chiaramente evidenziato che, tra i pazienti con tromboembolismo venoso, il

rischio di sviluppare una recidiva tromboembolica durante il follow-up è particolarmente spiccato nei pazienti neoplastici con un rischio relativo pari a 1,7 rispetto ai non neoplastici.

Tale rischio è ancora maggiore rispetto ai pazienti con trombofilia ereditaria. La durata dell'anticoagulazione appare quindi da prolungarsi almeno per tutto il tempo in cui il cancro sia in fase attiva o vi sono terapie antitumorali in corso, a meno che non sussistano delle controindicazioni (es. diatesi emorragica). Il ruolo del trombo residuo valutato mediante metodica ultrasonografica è argomento di ricerca. Pertanto, la presenza o l'assenza del trombo residuo dopo 6 mesi di terapia anticoagulante standard con EBPM non dovrebbe influenzare la decisione clinica relativamente alla durata della terapia anticoagulante.

### Terapia a lungo termine del TEV nel paziente oncologico

I pazienti neoplastici con TEV, durante il trattamento anticoagulante orale, sono esposti ad un rischio significativo sia di recidive trombotiche che di complicanze emorragiche, rispetto a pazienti non neoplastici con TEV<sup>4,5</sup>. Nonostante un'adeguata anticoagulazione infatti circa il 5-7% dei pazienti con cancro sviluppa una recidiva di TEV. La condotta terapeutica da far seguire deve pertanto tener conto sia dell'elevato rischio di recidiva sia anche del rischio emorragico in questi pazienti. Pertanto si sta oggi valutando la possibilità di trattamenti alternativi, più efficaci, per la terapia del TEV a lungo termine nelle neoplasie.

Uno studio recente ha valutato l'efficacia della EBPM dalteparina verso la terapia anticoagulante orale nella prevenzione secondaria della trombosi in pazienti neoplastici. I pazienti, dopo un episodio di TEV, erano randomizzati a ricevere: **1.** trattamento standard con EBPM (dalteparina 200 UI/Kg/die) per 5-7 giorni embricata con l'anticoagulante orale per 6 mesi (INR 2-3), oppure **2.** dalteparina 200 UI/Kg/die per un mese, seguita da una dose pari al 70-80% della dose iniziale per i rimanenti 5 mesi. Il trattamento prolungato con EBPM per 6 mesi ha ridotto le recidive tromboemboliche dal 17% al 9% ( $p=0,0017$ ), rispetto alla terapia standard con dicumarolici, senza aumentare il rischio di sanguinamento<sup>6</sup>. I dati di buona tollerabilità e sicurezza sono stati confermati da un altro studio condotto da Meyer et al.<sup>7</sup>. Questi autori hanno valutato pazienti con TEV acuto e li hanno randomizzati a ricevere 3 mesi di warfarina ad INR tra 2 e 3 o enoxaparina. Lo studio ha valutato un outcome combinato di emorragie maggiori e recidive trombotiche. Nel gruppo di pazienti che assumeva warfarina l'outcome degli eventi era del 21% *versus* il 10,5% dei pazienti che avevano assunto enoxaparina. Questa differenza ( $p=0,09$ ) era dovuta particolarmente alla differenza di emorragie maggiori. In base ai dati forniti da questi studi la EBPM dovrà essere considerata, nel prossimo futuro, la terapia standard nella profilassi secondaria del TEV nei pazienti neoplastici. La terapia warfarinica è infatti particolarmente complicata nei pazienti con tumore per varie ragioni: è spesso molto difficile mantenere l'INR entro il corretto range in quanto i pazienti con cancro soffrono spesso di vomito, possono avere inappetenza o dieta obbli-

gata, oppure alterazioni dell'assorbimento intestinale e/o della funzionalità epatica. Per di più le interazioni farmacologiche delle terapie concomitanti possono ampiamente interagire con i farmaci vitamina K-dipendenti. Infine un altro fattore limitante è dovuto al fatto che si è spesso costretti ad interrompere la terapia anticoagulante per la necessità di procedure microinvasive (toracentesi, biopsie o altro) o piastrinopenia intercorrente.

### Ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NOAC)

Il profilo farmacodinamico di warfarin e VKA (Antagonisti della Vitamina K) non è prevedibile, pertanto i pazienti devono costantemente sottoporsi al monitoraggio ematico per la valutazione dell'INR. Per assicurare efficacia terapeutica e limitare i rischi di sanguinamento maggiore, l'INR deve essere mantenuto in un range terapeutico compreso tra 2 e 3. Nel tentativo di migliorare il rapporto rischio-beneficio della terapia anticoagulante con VKA e la qualità di vita dei pazienti, sono state commercializzate altre due classi di anticoagulanti orali: la classe degli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e la classe degli inibitori diretti del fattore X attivato (apixaban e rivaroxaban) (tabella I). Diversamente da warfarin, i NOAC sono caratterizzati da un profilo farmacodinamico prevedibile, motivo per cui non necessitano del monitoraggio di routine, e presentano un numero relativamente limitato di interazioni con alimenti o farmaci. A differenza di warfarin, che inibisce la sintesi vitamina K-dipendente dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X, i NOAC inibiscono la coagulazione attraverso il legame diretto e specifico con il sito attivo della trombina (dabigatran) o del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban).

Ad oggi non ci sono dati, derivanti da studi prospettici randomizzati di fase III, sull'efficacia dei NOAC nella profilassi primaria dei pazienti oncologici ambulatoriali oppure ospedalizzati con malattia attiva in trattamento chemioterapico.

In 6 studi clinici che hanno paragonato i NOAC al Warfarin nella terapia della TVP o della EP [RECOVER I-II<sup>8</sup>, EINSTEIN-TVP e EINSTEIN-TEP<sup>9,10</sup>, AMPLIFY<sup>11</sup>, HOKUSAI TEV<sup>12</sup>] la percentuale di pazienti con cancro inclusi negli studi è molto bassa, pari al 4-6%. Ad oggi, sulla base dei dati disponibili, i NOAC non sono indicati, nei pazienti con cancro, per la profilassi secondaria dopo TEV per i seguenti motivi:

1. I NOAC sono risultati non inferiori a warfarin nei pazienti senza cancro, ma ci sono dati insufficienti per dimostrare che non sono inferiori a warfarin nei pazienti con cancro.
2. Non vi è alcuna evidenza che dimostri che i NOAC siano ugualmente efficaci o superiori alle EBPM nei pazienti con cancro.
3. La percentuale di pazienti oncologici inclusi nei trial clinici non solo è bassa, ma i pazienti arruolati in tali studi sono molto selezionati per cui risulta difficile estrapolare i dati alla popolazione generale oncologica.
4. Inoltre negli studi suddetti vi sono poche informazioni, nei pazienti oncologici arruolati, sul tipo di neoplasia, lo stadio clinico, il tipo di trattamento chemioterapico. Inoltre la definizione di 'cancro attivo' differisce da uno studio all'altro.

**Tabella I. Inibitori diretti della trombina (dabigatran) e inibitori diretti del fattore X attivato (apixaban e rivaroxaban).**

Farmaco	Dabigatran	Rivaroxaban		Apixaban
Dosaggio	110 mg 150 mg	15 mg 20 mg	15 mg 20 mg	5 mg 2,5 mg
Indicazione terapeutica	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da (FANV) con uno o più fattori di rischio	Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con FANV e uno o più fattori di rischio
Parametro				
- Biodisponibilità	3-7%	66% senza cibo 100% con cibo		50%
- Tempo di picco massimo	3 ore	3 ore		3 ore
- Eliminazione	80% renale	75% epatica 25% renale		25% renale 75% fecale
- Emivita	12-17 ore	11-13 ore		9-14 ore

- Data la superiorità della EBPM sul warfarin nella terapia del TEV nei pazienti oncologici, uno studio prospettico randomizzato è in corso al fine di paragonare EBPM e NOAC.
- I dati di sicurezza nella popolazione con insufficienza renale ed epatica non permettono di escludere problemi di accumulo nei pazienti con cancro.
- Gli inibitori e gli induttori del CYP-3A4, rispettivamente, aumentano e riducono le concentrazioni dei NOAC, per cui l'uso di questi farmaci è gravato da interferenze farmacologiche non trascurabili con chemioterapici, inibitori delle tirosinchesinasi e altri farmaci utilizzati in terapia di supporto nei pazienti con cancro. •

### Bibliografia

- Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-81.
- Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-7.
- The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-62.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalised ratio. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-83.
- Lee AYY, Levin M, Baker RI, et al. Low molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight-heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
- Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-15.