

I DOAC nella prevenzione e terapia del tromboembolismo venoso tumore-associato

Claudio Perissinotto

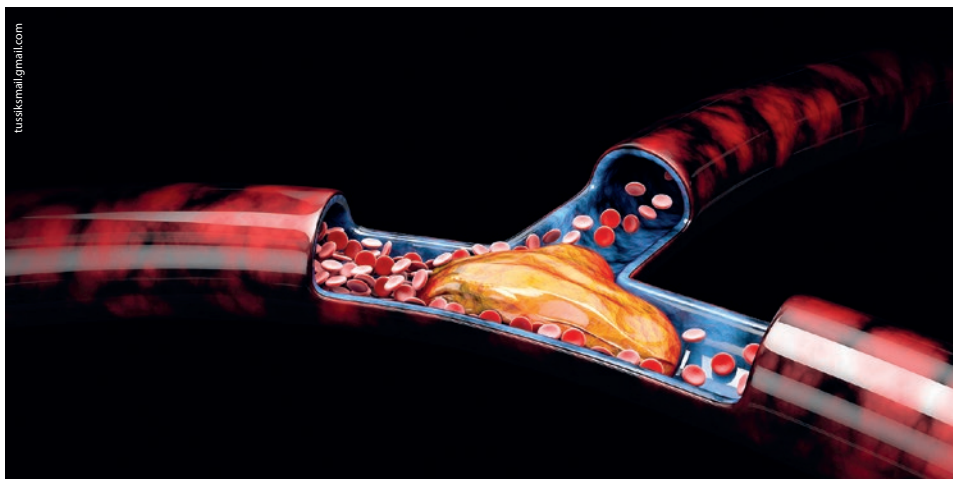
Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV) è la terza malattia cardiovascolare più comune dopo infarto e ictus; un caso su 5, di oltre 120.000 casi/anno in Italia, riguarda un paziente oncologico. Da tempo è noto che il rischio di TEV è aumentato nei pazienti con neoplasia rispetto alla popolazione generale ed è maggiore in quelli con tumore del pancreas, stomaco, cervello, polmone e ovaio, negli stadi più avanzati di malattia e in corso di chemioterapia (CT) o ormonoterapia, nonché nei pazienti sottoposti a chirurgia. Nei pazienti oncologici il TEV è la seconda causa di morte, dopo la progressione della neoplasia stessa, e quelli che sviluppano TEV in corso di chemioterapia hanno un maggior rischio di morte precoce. Infine, il TEV può rappresentare la prima manifestazione del tumore; si stima che il 20% dei pazienti con TEV ha o svilupperà un tumore entro 6 mesi e che un 20% dei pazienti oncologici presenterà malattia tromboembolica durante il proprio decorso clinico.

U.O. Medicina Generale, Ospedale Generale di Zona San Camillo, Treviso, perix@libero.it

I DOAC nella profilassi del TEV nel paziente oncologico

Molti *trial* randomizzati e metanalisi hanno confermato che la profilassi con eparina a basso PM (EBPM), enoxaparina e dalteparina, riduce il rischio di TEV nei pazienti oncologici a più alto rischio, ambulatoriali in corso di CT o ospedalizzati per patologia medica acuta, a fronte di un lieve aumento del rischio emorragico. Peraltro, il relativamente basso rischio di TEV nella maggior parte dei pazienti oncologici ambulatoriali, associato a un aumentato rischio emorragico, ha comportato che nelle più diffuse linee guida la profilassi farmacologica non è raccomandata di *routine*. Il *Khorana risk score*¹, validato in molti *trial*, rappresenta uno strumento che consente di individuare i sottogruppi di pazienti oncologici ambulatoriali a più alto rischio di TEV che possono giovare maggiormente della profilassi; peraltro, molti pazienti tendono a interrompere la profilassi a lungo termine in virtù, principalmente, della scarsa *compliance* alla somministrazione sottocutanea di EBPM. Il *Khorana risk score* è stato usato



per selezionare i pazienti oncologici ambulatoriali a maggior rischio di TEV da reclutare in due *trial*, AVERT² e CASSINI³, che hanno confrontato, rispettivamente, basse dosi di apixaban (2,5 mg due volte/die) e di rivaroxaban (10 mg/die), *versus* placebo, nella tromboprofilassi del TEV in pazienti in trattamento oncologico sistemico. Pur con alcune differenze nella popolazione di riferimento, entrambi i *trial* hanno evidenziato una minor frequenza di eventi tromboembolici a sei mesi nei pazienti trattati rispetto al placebo. Allo stesso modo, una recente metanalisi dei risultati di *trial* condotti in pazienti oncologici in terapia attiva utilizzando anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) *versus* placebo, ha confermato una significativa riduzione di eventi tromboembolici in corso di profilassi farmacologica con DOAC, con maggiore efficacia nei pazienti a più alto rischio (*Khorana score* 3+). I recenti aggiornamenti delle più comuni linee guida (ITAC⁴, NCCN⁵) attualmente raccomandano l'utilizzo sia di apixaban sia di rivaroxaban, oltre che di EBPM, nella profilassi del TEV in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio intermedio e alto (*Khorana score* 2+); all'opposto, pazienti a

basso rischio di TEV o con un significativo rischio di sanguinamento maggiore non dovrebbero essere sottoposti di *routine* a tromboprofilassi farmacologica. Naturalmente la grande eterogeneità del profilo dei pazienti neoplastici impone una valutazione caso per caso, in relazione alla sede del tumore, all'esposizione a un trattamento antineoplastico o a una procedura chirurgica, all'ospedalizzazione, alla presenza di un catetere venoso e alla localizzazione cerebrale o alla presenza di trombocitopenia in relazione all'aumentato rischio emorragico.

Ruolo dei DOAC nella terapia del TEV tumore-associato

I DOAC sono stati introdotti nel trattamento del TEV nella popolazione generale dal 2009 e da molti anni sono raccomandati nel trattamento della trombosi venosa profonda, dell'embolia polmonare emodinamicamente stabile e nella prevenzione della ricorrenza del TEV. I vantaggi dei DOAC sono la loro somministrazione orale e quindi il *comfort* del paziente, la dose fissa, la non necessità di monitoraggio di laboratorio, il rapido *onset* e *offset* di azione, le scarse interazioni farmacologiche e la

disponibilità di specifici antidoti. Peraltro, allo stato attuale l'esperienza clinica nell'utilizzo dei DOAC nel TEV tumore-associato è minore rispetto alle EBPM, l'efficacia dei DOAC può essere ridotta nei pazienti affetti da vomito e il trattamento richiede maggior attenzione in presenza di insufficienza renale; inoltre, ci sono pochi dati relativi al trattamento dei pazienti con grave obesità e con ridotta conta piastrinica (inferiore a 50.000/mcl). Infine, in alcuni *report* i DOAC sembrano potenzialmente interferire con alcuni agenti chemioterapici, immunosoppressori, immunomodulanti e anticorpi monoclonali; in ogni caso, sono necessari ulteriori studi per meglio definire le interazioni farmacologiche dei DOAC con i farmaci antineoplastici.

Fin dalla pubblicazione dello studio CLOT nel 2003, che evidenziò la riduzione del 50% della ricorrenza del TEV con EBPM rispetto al warfarin, le linee guida raccomandano l'uso delle EBPM per il

trattamento del TEV tumore-associato. Nel 2015 una larga metanalisi di pazienti oncologici con TEV aveva suggerito che i DOAC erano efficaci e sicuri tanto quanto la terapia convenzionale in questo *setting* di pazienti. Nel 2018 l'*Hokusai VTE cancer trial*⁶ ha dimostrato la non inferiorità di edoxaban rispetto a dalteparina in 1.050 pazienti con TEV tumore-associato, sia nella ricorrenza di TEV che di sanguinamenti maggiori, a eccezione di un più rilevante numero di emorragie maggiori nei pazienti con tumore gastrointestinale. I primi dati relativi a rivaroxaban sono emersi da una subanalisi del *trial* Einstein-DVT, dove nel sottogruppo di 462 pazienti con tumore al reclutamento e di 193 con diagnosi successiva, l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban sono risultate sovrapponibili al warfarin; nel 2018 lo studio pilota randomizzato SELECT-D⁷ ha dimostrato la riduzione della ricorrenza di TEV in 406 pazienti con TEV tumore-associato trat-



tati con rivaroxaban rispetto a dalteparina, seppur a fronte di un maggior sanguinamento, prevalentemente a livello del tratto gastrointestinale. Nel 2020 il CARAVAGGIO *trial*⁸ ha evidenziato la non inferiorità di apixaban rispetto a dalteparina in 1.170 pazienti con TEV tumore-associato in termini di ricorrenza di TEV a sei mesi, senza evidenziare un significativo aumento dei sanguinamenti; tale dato ha confermato il risultato di un piccolo studio pilota precedentemente pubblicato, l'ADAM VTE con lo stesso protocollo, e il risultato della precedente analisi di un sottogruppo di pazienti con tumore dell'AMPLIFY *trial*, in cui apixaban era confrontato a enoxaparina/warfarin nel trattamento del TEV. Successive metanalisi, comprensive dei dati sopra riportati, hanno evidenziato che i DOAC riducono il rischio di ricorrenza di TEV senza aumentare i sanguinamenti maggiori, a eccezione dei pazienti con tumore gastrointestinale, e con un aumento del rischio di emorragie non maggiori clinicamente rilevanti.

Questi dati sono stati recepiti dalle più recenti linee guida internazionali. L'aggiornamento del 2022 delle linee guida ITAC⁴ raccomanda con grado 1A l'uso di EBPM nel trattamento della fase acuta del TEV tumore-associato, con eparina non frazionata (grado 2C) e fondaparinux (grado 2D) quali accettabili alternative, e con lo stesso grado 1A viene raccomandato l'uso dei DOAC (rivaroxaban, edoxaban e apixaban) in quanto non inferiori a EBPM in relazione a ricorrenza di TEV e mortalità; peraltro, i DOAC sono raccomandati solo nei pazienti che non abbiano un alto rischio di sanguinamento gastrointestinale o genitourinario. La durata del trattamento viene raccomandata (grado 1A) per almeno sei mesi, sia per EBPM che per i

DOAC, mentre la scelta del trattamento di estensione, superiore ai sei mesi, deve essere basata sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente, sulla tollerabilità e le preferenze del paziente, nonché sul grado di attività della neoplasia.

Bibliografia

- 1) KHORANA AA, FRANCIS CW, CULAKOVA E, LYMAN GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104:2822-9.
- 2) CARRIER M, ABOU-NASSAR K, MALLICK R, ET AL.; AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711-9.
- 3) KHORANA AA, SOFF GA, KAKKAR AK, ET AL.; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-8.
- 4) FARGE D, FRERE C, CONNORS JM, ET AL.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23:e334-47.
- 5) STREIFF MB, HOLMSTROM B, ANGELINI D, ET AL. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Nat Compr Canc Netw* 2021;19:1181-201.
- 6) RASKOB GE, VAN ES N, VERHAMME P, ET AL.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
- 7) YOUNG AM, MARSHALL A, THIRLWALL J, ET AL. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism; results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.
- 8) AGNELLI G, BECAITINI C, MEYER G, ET AL.; Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.