

NUOVI ANTICOAG E NEOPLASIE

Il 20% delle trombosi venose profonde sono oncologiche e a tanti pazienti neoplastici con fibrillazione atriale viene precluso il NAO.

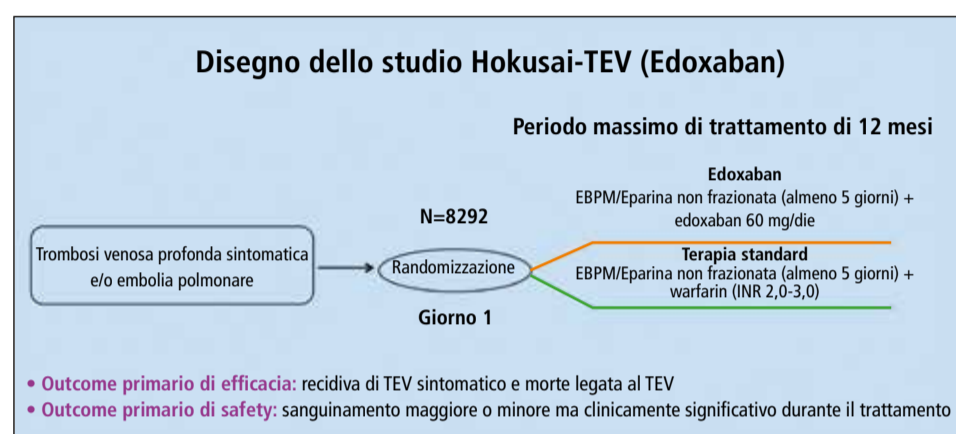


Figura 1. Disegno dello studio Hokusai-TEV. Modificato da: Raskob G, Büller H, Prins M, et al; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-venous thromboembolism study – methodological implications for clinical trials. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1287-1294.

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una complicanza molto frequente delle neoplasie, favorita dallo stato ipercoagulativo in cui si trovano i pazienti; inoltre, molte chemioterapie e molti farmaci biologici possono provocare TEV. Per via di questa forte propensione a sviluppare TEV durante il corso della malattia, ciò costituisce la seconda causa di morte nel paziente oncologico, dopo la morte per cancro.

In alcuni casi, gli eventi di TEV possono precedere la diagnosi di neoplasia, anche se nella maggior parte dei casi si verificano in concomitanza ad essa. La terapia anticoagulante deve essere garantita a tutti i pazienti oncologici con TEV o recidiva di TEV allo scopo di prevenire la recidiva, l'estensione, l'embolia polmonare (EP) e di minimizzare il rischio di sanguinamento.

Se non trattato, il TEV sintomatico provoca EP nel 50% dei casi che, se non gestita adeguatamente, è associata ad una mortalità del 30%.

Le nuove linee guida pubblicate su *Chest 2016* hanno significativamente modificato l'approccio terapeutico del TEV.

Nel paziente non oncologico, infatti, è consigliato l'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK), nel trattamento a lungo termine (primi tre mesi) (evidenza di grado 2B).

Nei pazienti con cancro, invece, viene ancora consigliato l'uso di eparina a basso peso molecolare (EBPM) nel trattamento a lungo termine mentre, per i pazienti non trattati con EBPM, possono essere utilizzati sia i NAO che gli AVK (evidenza di grado 2C).

Dobbiamo aspettare i risultati dello studio "Hokusai-VTE Cancer Study to Evaluate the Role of Edoxaban in Patients with Venous Thromboembolism Associated with Cancer" per sapere se un NAO, in questo caso l'edoxaban, potrà essere utilizzato come prima scelta, come avviene nel paziente non oncologico (Figura 1). A tal fine è, inoltre, in partenza un trial che valuterà l'apixaban contro EBPM con la stessa finalità.

Un altro campo in cui potremmo assistere ad un ruolo dei NAO è quello della prevenzione del TEV nel paziente ambulatoriale ad alto rischio dove, a differenza del paziente oncologico ospedalizzato e nonostante vari studi clinici, non è stata ancora dimostrata l'efficacia dell'EBPM. Esistono vari score per identificare il paziente ad alto rischio di TEV: tra questi, quello più utilizzato è sicuramente quello di Khorana (Figura 2).

Per verificare l'opportunità di tale approccio terapeutico sono in corso alcuni studi clinici: "Apixaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients" e "A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis in Ambulatory Cancer Participants".

La terapia con i NAO nei pazienti oncologici presenta numerose peculiarità di gestione. Anche in oncologia, infatti, vanno considerati gli stessi fattori che devono influenzare la scelta dell'anticoagulante nel paziente senza cancro: necessità o meno di evitare la terapia parenterale, preferenza per una dose unica giornaliera, presenza di epatopatie e coagulopatie, clearance della creatinina e malattie renali, dispepsia e storia di sanguinamento gastrointestinale, prevedibilità dell'eventuale necessità di un antidoto.

Come evidenziato nella figura 3 vanno attentamente valutati i fattori di rischio per sanguinamento e, in particolare, vanno esclusi i tumori intracranici o viscerali ad alto rischio di sanguinamenti maggiori. Non vi deve essere nessuna previsione di riduzione delle piastrine dovuta alla chemioterapia e va attentamente valutata la funzione epatica e renale; in particolare, non deve essere prevista alcuna compromissione della clearance della creatinina dovuta a terapia nefrotossica.

Inoltre, va assolutamente escluso l'uso concomitante di farmaci fortemente induttori ed inibitori del citocromo P450 3A4 e della glicoproteina P e va considerata con molta

attenzione la terapia del paziente, qualora questa preveda l'utilizzo di farmaci chemioterapici, biologici, ormonali o di supporto, che modulano il citocromo P450 3A4 e la glicoproteina P.

Ciascun farmaco, infatti, può interferire con entrambe le vie metaboliche, con una sola di esse o con nessuna.

La problematica dell'interferenza con la via metabolica del citocromo e della glicoproteina P riguarda vari aspetti: la possibilità che il farmaco oncologico possa aumentare o diminuire i livelli plasmatici del NAO (figura 4), la possibilità che vi possa essere un'interferenza tra i NAO ed i farmaci fortemente inibitori o induttori che vengono utilizzati frequentemente nel paziente oncologico per trattarne alcune comorbidità (figura 5), la possibilità che il NAO possa, per interferenza con la stessa via metabolica del farmaco usato in oncologia, ridurre o aumentare l'azione antitumorale.

Quanto detto è di estrema importanza al fine di non precludere l'utilizzo di un NAO in un paziente che sta eseguendo chemioterapia o terapia biologica, ormonale e di supporto. Inoltre, andrebbe valutato con il farmacologo se l'azione induttrice o inibitrice sia forte, moderata o debole. Per tale ragione, se stiamo trattando un paziente in trattamento oncologico che interferisce solo con il citocromo, la scelta del NAO potrebbe ricadere sul dabigatran, che non interferisce con il citocromo, o sull'edoxaban la cui interazione con il citocromo è molto debole (4-10%). Più complicato è sicuramente il management se il farmaco oncologico interagisce, in maniera sostanziale, con entrambe le vie metaboliche. Ma vi sono anche farmaci che non interferiscono con nessuna delle vie e, quindi, non è possibile escludere "tout court" da questa opportunità terapeutica, tutti i pazienti oncologici quando, invece, è necessario un approccio personalizzato che valuti gli aspetti che abbiamo descritto.

Ad esempio, nessuno degli anticorpi monoclonali usati in oncologia, ad eccezione del brentuximab, ha interazione con nessuna di queste due vie metaboliche.

È il caso del trastuzumab, anticorpo monoclonale che ha cambiato la storia naturale di un cancro al seno particolarmente aggressivo (Erb2+) e che colpisce il 25% delle donne affette da questa neoplasia. Lo stesso vale anche per un altro anticorpo monoclonale,

Siti del tumore e Caratteristiche del paziente	Grado di Rischio
Rischio molto alto (stomaco, pancreas)	2
Rischio alto (polmone, linfoma, ginecologico, vescica, testicolo)	1
Conteggio delle piastrine pre-chemioterapia $350 \times 10^9/l$ o più alto	1
Livello dell'emoglobina $< 100g/l$ o utilizzo dei fattori di crescita dei globuli rossi	1
Conteggio dei leucociti pre-chemioterapia superiore a $11 \times 10^9/l$	1
BMI $35kg/m^2$ o più alto	1
Grado di rischio alto ≥ 3 Grado di rischio intermedio 1-2 Grado di rischio basso 0	

Figura 2. Score di Khorana. Modificato da: Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111:4902-7.

VALUTAZIONE DEI PAZIENTI
Fattori di rischio per sanguinamento Nessun evento di sanguinamento maggiore nei due mesi precedenti. Assenza di tumori intracranici o viscerali ad alto rischio di sanguinamenti maggiori
Piastrine Numero di piastrine $> 50,000$ per μl Nessuna previsione di riduzione dovuta alla chemioterapia
Studio di coagulazione PT, PPT e fibrinogeno normali
Test funzionali del fegato Nessuna insufficienza epatica significativa (es. Child Pugh B o C, cirrosi)
Funzione renale CrCl $> 30ml/min$ Nessuna previsione di riduzione dovuta a chemioterapia nefrotossica
Farmaci Assenza di uso concomitante di farmaci con un forte effetto sul citocromo P450 3A4 e sulla glicoproteina P. Considerare la lista di farmaci chemioterapici, biologici, ormonali o di supporto che modulano il citocromo P450 3A4 e/o la glicoproteina P. Buona Compliance

Figura 3. Criteri di utilizzo dei NAO nei pazienti oncologici. Modificato da N.J. Short, J.M. Connors. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist.* 2014; 19(1):82-93.

ULANTI ORALI

il bevacizumab, utilizzato per il cancro al colon, che non ha nessuna interazione né con il citocromo né con la glicoproteina.

Un discorso simile vale anche per altri farmaci chemioterapici classici molti utilizzati come gli anti-metaboliti, fluorouracile, capecitabina e gemcitabina, i quali non hanno alcuna interazione con le due vie metaboliche sopracitate.

I dati della letteratura supportano, oramai, l'uso dei NAO anche nel paziente oncologico. Questi dati riguardano principalmente il TEV ma, nella nostra pratica quotidiana, ci troviamo sempre più spesso di fronte ad una nuova popolazione di pazienti: quelli che sono già in terapia con i NAO ai quali viene fatta una diagnosi di cancro. Per questo, il cardiologo si trova a dover decidere con l'oncologo se sia abbastanza sicuro continuare il NAO. Mi riferisco, ad esempio, a molti pazienti anziani già in trattamento con NAO per fibrillazione atriale, cui è fatta una diagnosi di cancro. Spesso e ingiustamente, a tali pazienti viene sospeso il NAO e iniziata l'EBPM. Questo costituisce un grosso problema terapeutico, data la durata, spesso di molti anni, delle terapie oncologiche che, oramai, se non riescono a guarire definitivamente il cancro, tendono a cronicizzarlo. Infatti, il paziente da anticoagulare si trova a dover subire una terapia spesso mal tollerata, specie se per mesi o anni, con necessità di somministrazioni sottocutanee una o due volte al giorno.

La chiave della gestione, quindi, oltre alle ben note problematiche legate alla coagulazione e alla funzione renale epatica, sta nell'approccio multidisciplinare del paziente con la partecipazione dell'oncologo e di altre figure professionali quali ad esempio il farmacologo, ai fini di uno studio accurato della interazione sia del farmaco oncologico, sia del NAO, sia dell'eventuale farmaco concomitante, con le vie metaboliche del citocromo e della glicoproteina.

Il problema non è sicuramente semplice, ma richiede un continuo aggiornamento da parte di questi specialisti, sul metabolismo dei farmaci oncologici, anche delle nuove molecole, che sempre più numerose vengono testate in sperimentazioni cliniche o immesse in commercio per la cura del cancro.

Nicola Maurea¹
Vincenzo Montemurro²

¹Direttore Struttura Complessa di Cardiologia, I.N.T. Fondazione Pascale-Napoli, Presidente Nazionale Associazione Italiana di Cardio-Oncologia (AICO)

²Responsabile Ambulatorio Cardiologia Presidio "Scillesi d'America" - Scilla ASP Reggio Calabria; Componente Consiglio Direttivo Società Italiana di Cardiologia

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Effetto dell'interazione	Glicoproteina P	Glicoproteina P Citocromo P450 3A4	Glicoproteina P Citocromo P450 3A4	Glicoproteina P Citocromo P450 3A4 (4-10%)
Aumenta i livelli plasmatici dei NAO ¹	Ciclosporina Tacrolimus Tamoxifene Lapatinib Nilotinib Sunitinib	Ciclosporina Tacrolimus Tamoxifene Lapatinib Nilotinib Sunitinib Imatinib	Ciclosporina Tacrolimus Tamoxifene Lapatinib Nilotinib Sunitinib Imatinib	Ciclosporina Tacrolimus Tamoxifene Lapatinib Nilotinib Sunitinib
Riduce i livelli plasmatici dei NAO ²	Desametasone Doxorubicina Vinblastina	Desametasone Doxorubicina Vinblastina	Desametasone Doxorubicina Vinblastina	Desametasone Doxorubicina Vinblastina

¹ I farmaci che inibiscono il trasporto della glicoproteina-P o la via di segnalazione del citocromo P450 3A4 possono aumentare i livelli dei NAO.

² I farmaci che inducono il trasporto della glicoproteina-P o la via di segnalazione del citocromo P450 3A4 possono abbassare i livelli dei NAO

Figura 4. Interazioni tra agenti chemioterapici e immunosoppressori con i NAO, basate sulle vie metaboliche note. Modificato da A.Y.Y. Lee, E.A.Peterson. *Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood* 2013; 122:2310-2317.

INIBITORI			
Antimicotici	Inibitori delle proteasi	Immunosoppressori	Altri
Chetoconazolo Itraconazolo Voriconazolo Posaconazolo Fluconazolo	Ritonavir Lopinavir/ritonavir Indinavir/ritonavir	Ciclosporina Tacrolimus	Claritromicina Conivaptan
INDUTTORI			
Anti-epilettici	Altri		
Fenitoina Carbamazepina	Claritromicina Conivaptan		

Figura 5. Lista dei farmaci concomitanti forti inibitori e induttori della glicoproteina P e del citocromo P450 3A4. Modificato da A.Y.Y. Lee, E.A.Peterson. *Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood* 2013; 122:2310-2317.

My CardioLink | **CARDIO SOCIAL**
SCIENTIFIC NEWS

MyCardioLink è il primo Social Network professionale in ambito cardiovascolare. È il Tuo social network professionale, dove condividere le esperienze cliniche, le ricerche scientifiche, i traguardi raggiunti, le partecipazioni a congressi ed eventi, le comunicazioni ed i poster, magari postando un selfie! Creando una rete di contatti (i tuoi Cardio Friends) potrai condividere tutto ciò che vuoi in un luogo di professionisti come Te, dove raccogliere feedback e "like", discutere, approfondire e perfino invitare i Tuoi Cardio Friends a partecipare ai Tuoi momenti o eventi più belli.

Che aspetti??? Entra in MyCardioLink... il Tuo Cardio Social

vai su www.cardiolink.it