

Interazione tra chemioterapici e anticoagulanti

Federico Guerra

Clinica di Cardiologia ed Aritmologia Università Politecnica delle Marche Ospedali Riuniti "Umberto I-Lancisi-Salesi", Ancona

Introduzione

I pazienti con carcinoma a cellule renali (RCC) metastatico, in quanto affetti da tumore maligno, presentano un incremento del rischio emorragico, che deve essere tenuto in considerazione nel caso in cui il profilo di rischio tromboembolico richieda una terapia anticoagulante.

Dati recenti hanno dimostrato che il trattamento con sunitinib, attualmente indicato nel RCC metastatico, è potenzialmente associato a cardiotossicità derivante dall'inibizione della tirosinchinasi anche a livello delle cellule non cancerose (tra cui quelle cardiache) [1]. I pazienti trattati con sunitinib, soprattutto se con una storia di ipertensione o coronaropatia, hanno un rischio maggiore di eventi cardiovascolari, pertanto devono essere attentamente monitorati per rilevare un eventuale aggravamento dell'ipertensione arteriosa o segni di disfunzione ventricolare sinistra [2].

L'incremento dei livelli pressori e la riduzione della frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro sono stati infatti osservati in un'elevata percentuale di pa-

zienti in terapia con sunitinib nell'ambito di vari trial clinici (in genere entro la somministrazione del 3° ciclo di terapia). Questi effetti di sunitinib non sembrano essere dose-dipendenti e sono reversibili con la sospensione del trattamento [2].

Lo sviluppo di queste complicanze associate a sunitinib incrementa il rischio tromboembolico di questi pazienti, che spesso devono ricorrere alla terapia anticoagulante. In assenza di raccomandazioni specifiche per la gestione del rischio tromboembolico nei pazienti oncologici da parte delle linee guida, la scelta terapeutica deve essere orientata dalle evidenze disponibili in letteratura a supporto delle singole classi farmacologiche.

Situazione clinica iniziale

Paziente di 63 anni, affetto da ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) enfisematosa (insufficienza ostruttiva severa), vasculopatia carotidea (non significativa) e TBC (exeresi di cavernoma tubercolare al lobo polmonare superiore sinistro nel 2012). In seguito a diagnosi di carcinoma renale a cellule chiare, veniva posta indicazione al trattamento con sunitinib.

Approccio terapeutico

Il paziente veniva preso in carico dal Servizio di Cardio-oncologia dedicato ai pazienti oncologici o

Indirizzo per la corrispondenza:

Federico Guerra

e-mail: f.guerra@univpm.it

Accettato: 02/07/2018 – Pubblicato online: 06/11/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

ematologici seguiti in previsione o durante la terapia con farmaci potenzialmente cardiotossici.

Dopo 3 cicli di trattamento con sunitinib, l'esame obiettivo risultava nella norma, con la sola eccezione dei valori pressori, pari a 175/100 mmHg.

Il tracciato ECG rilevava un blocco tri-fascicolare e blocco atrio-ventricolare (BAV) di 1° grado.

L'ecocardiogramma evidenziava un'insufficienza mitralica lieve, con FE ai limiti (54%), dilatazione dell'atrio destro, atrio sinistro ai limiti.

Gli esami di laboratorio mostravano una piastrinopenia ($61.000/\text{mm}^3$), in assenza di altri dati patologici.

Data la gravità del quadro neoplastico e la conseguente necessità di proseguire la terapia anti-tumorale, nonché la scarsa rilevanza del quadro cardiologico (livelli pressori non particolarmente elevati, FE ancora nella norma, assenza di sintomi), si procedeva all'ottimizzazione della terapia antipertensiva aumentando il dosaggio dell'ACE-inibitore senza sospendere sunitinib, monitorando i livelli pressori a domicilio e programmando un follow-up successivo.

Follow-up a 4 settimane (al 6° ciclo di trattamento con sunitinib, 1 mese e mezzo dall'inizio della terapia)

- Esame obiettivo: soffio sistolico 3/6 mitralico e 2/6 tricuspidalico, rumori umidi diffusi. No sintomi.
- Frequenza cardiaca: 130 bpm con polso aritmico.
- Pressione arteriosa: 160/90 mmHg.
- ECG: riscontro – dubbio – di fibrillazione atriale (FA) (flutter atriale?).
- Ecocardiogramma: peggioramento dell'insufficienza mitralica, dilatazione ventricolare, FE < 50%.
- Esami di laboratorio: piastrine nella norma, lieve incremento della creatinina, riduzione dell'emoglobina (da 10,1 a 9,5 g/dl).

Considerando la presenza di uno scompenso cardiaco ingravescente, a prescindere dall'eventuale conferma di FA, dopo 21 giorni il paziente veniva sottoposto a cardioversione elettrica (CVE), efficace nel ripristino del ritmo sinusale dopo singola scarica bifasica di 150 J. Il giorno successivo il paziente andava tuttavia incontro a recidiva dell'aritmia, per

cui si procedeva a un nuovo tentativo, previa somministrazione di flecainide 100 mg 1 fl ev, efficace nel ripristinare il ritmo sinusale a 24 ore.

In seguito a una rivalutazione del rapporto rischi/benefici della terapia antitumorale, si optava per la sospensione di sunitinib secondo le attuali raccomandazioni (**Figura 1**) [2].

La valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico del paziente indicava un elevato rischio emorragico (la presenza di tumori maligni fa parte dei fattori di rischio da considerare nel calcolo dello score HEMORR₂HAGES) (**Tabella 1**), associato a un rischio trombotico altrettanto elevato, derivante dalla presenza di numerosi fattori di rischio per ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) ed embolismo sistemico inclusi nel punteggio CHA₂DS₂-VASc (**Tabella 2**) [3].

In considerazione di tale profilo si iniziava la terapia anticoagulante con i nuovi anticoagulanti orali (NOAC), in accordo con le raccomandazioni delle linee guida dell'*European Society of Cardiology* (ESC) 2016 (**Figura 2**) [3].

Tra i NOAC si sceglieva dabigatran al dosaggio di 110 mg/bid. Il paziente era quindi dimesso con la seguente terapia:

- lisinopril 10 mg, 1 cp ore 8
- nebivololo 5 mg, 1 cp ore 20
- dabigatran 110 mg, 1 cp ore 8 e ore 20
- flecainide 100 mg, ½ cp ore 8 e ore 20
- spironolattone 100 mg, ¼ cp ore 16
- salmeterolo/fluticasone 50/250 mcg, 1 puff ore 8 e ore 20
- aclidinio bromuro 322 mcg, 1 puff ore 8.

Discussione

Questo caso fornisce alcuni spunti interessanti per la gestione ottimale del paziente oncologico con FA in termini di profilassi del cardioembolismo: sebbene non vi siano ancora dati sul controllo del rischio tromboembolico nei pazienti oncologici, i NOAC sono da preferire tra gli anticoagulanti disponibili, in base alle evidenze sulla loro efficacia (in termini di riduzione

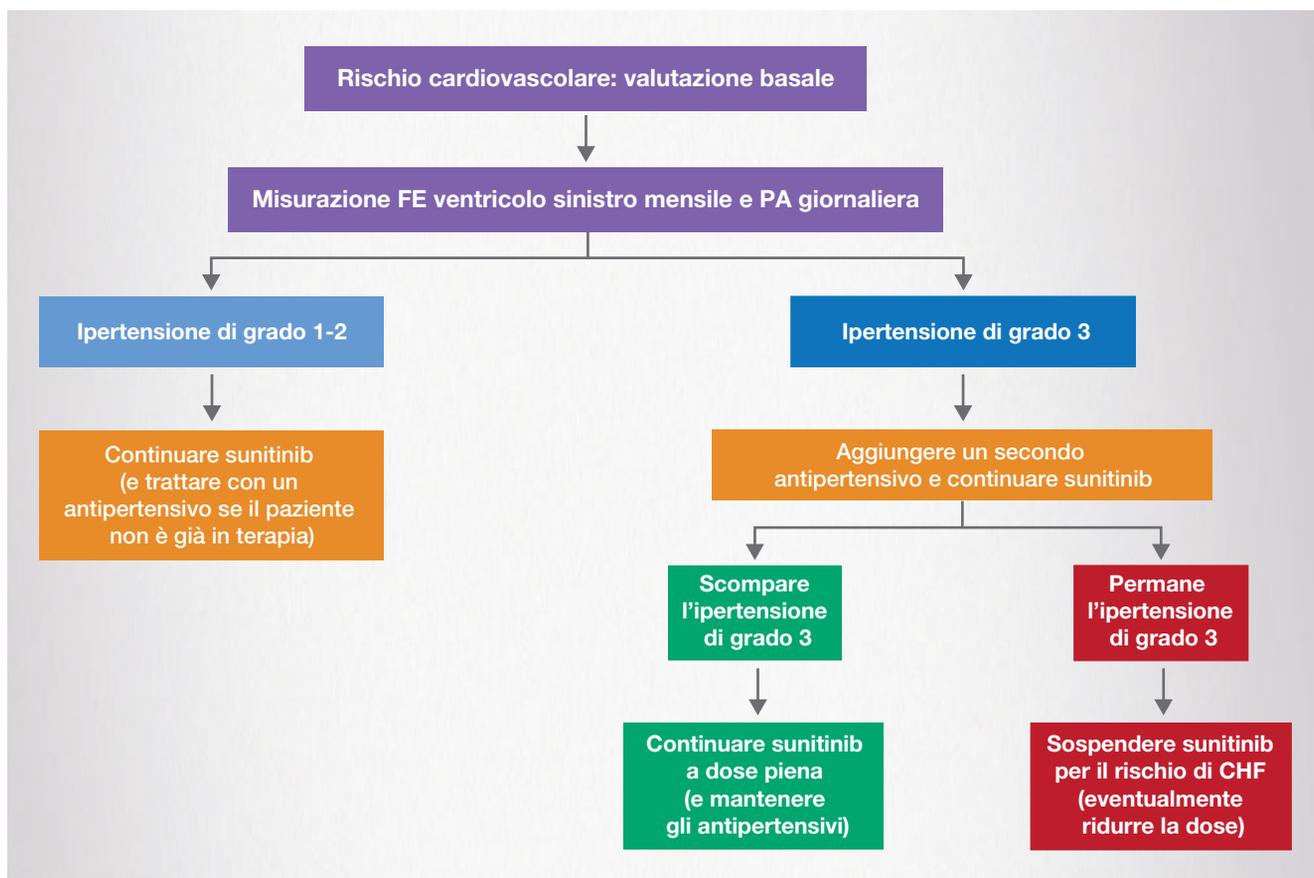


Figura 1. Gestione dell'ipertensione arteriosa e dello scompenso nei pazienti in terapia con sunitinib (modificata da [2]). CHF, insufficienza cardiaca; FE, frazione di eiezione; PA pressione arteriosa

dell'incidenza di ictus ed embolismo sistemico) e sicurezza (in termini di frequenza di sanguinamenti) [3]. Ciononostante, nella pratica clinica oncologica è ancora diffuso l'impiego di eparina a basso peso molecolare, raccomandata dalle linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici, ma per la quale non sono disponibili in letteratura evidenze a supporto dell'efficacia nei pazienti con FA. Lo studio CARAVAGGIO, attualmente in corso, confronterà direttamente apixaban e dalteparina nel trattamento della trombosi venosa acuta prossimale e/o dell'embolia polmonare in soggetti oncologici, allo scopo di convalidare la terapia anticoagulante orale rispetto a quella parenterale in questa tipologia di pazienti [4]. Al momento in alcuni Centri vige la tendenza a utilizzare enoxaparina nella fase acuta della FA (in Pronto Soccorso), per poi valutare il pas-

saggio a un diverso farmaco anticoagulante per la terapia cronica; in altri invece viene valutato da subito l'eventuale impiego di NOAC.

La scelta di dabigatran tra i NOAC disponibili è stata dettata dal profilo di efficacia e sicurezza del farmaco documentato dallo studio RE-LY, che ha dimostrato la non inferiorità di entrambi i dosaggi di dabigatran rispetto a warfarin nel ridurre l'incidenza di ictus o embolismo sistemico, oltre alla superiorità del dosaggio di 150 mg in termini di riduzione dell'ictus e dell'embolismo sistemico e del dosaggio di 110 mg in termini di riduzione dei sanguinamenti maggiori [5].

In considerazione del rischio emorragico aumentato del paziente in esame, dabigatran è stato somministrato al dosaggio inferiore di 110 mg. La scelta di dabigatran è stata indirizzata anche dal fatto che il

Tabella 1. Fattori di rischio per sanguinamento nei pazienti in terapia anticoagulante (modificata da [3]). AVK, antagonisti della vitamina K; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; INR, *international normalised ratio*; PAS, pressione arteriosa sistolica.

<p>Fattori di rischio di sanguinamento modificabili</p> <p>Ipertensione (specialmente se PAS ≥ 160 mmHg) INR variabile o tempo entro il range terapeutico $< 60\%$ in pazienti trattati con AVK Medicinali che favoriscono il sanguinamento, come gli antiaggreganti e i FANS Alcool in eccesso (≥ 8 drink/settimana)</p>
<p>Fattori di rischio di sanguinamento potenzialmente modificabili</p> <p>Anemia Insufficienza renale Insufficienza epatica Conta o funzionalità piastrinica ridotta</p>
<p>Fattori di rischio di sanguinamento non modificabili</p> <p>Età (> 65 anni) (≥ 75 anni) Storia clinica di sanguinamento maggiore Precedente ictus Nefropatia dialisi-dipendente o trapianto renale Cirrosi epatica Neoplasia maligna Fattori genetici</p>
<p>Fattori di rischio di sanguinamento basati su biomarker</p> <p>Troponina ad alta sensibilità Fattore 15 di differenziazione della crescita Creatininemia/creatinina clearance stimata</p>

Tabella 2. Fattori di rischio per ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) ed embolismo sistemico, inclusi nel punteggio CHA₂DS₂-VASc (*Congestive heart failure, Hypertension, Age* > 75 anni, *Diabetes, Stroke, Vascular disease, Age* 65-74 anni, *Sex category*) (modificata da [3]). FE, frazione di eiezione; PA, pressione arteriosa

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Punti
Insufficienza cardiaca congestizia Segni/sintomi di insufficienza cardiaca o evidenza oggettiva di ridotta FE ventricolare sinistra	1
Ipertensione PA a riposo $> 140/90$ mmHg in almeno 2 occasioni o terapia antipertensiva in corso	1
Età ≥ 75 anni	2
Diabete mellito Glicemia a digiuno > 125 mg/dl (7 mmol/L) o terapia con ipoglicemizzanti orali e/o insulina	1
Precedente ictus, attacco ischemico transitorio o tromboembolismo	2
Malattia vascolare Precedente infarto miocardico, arteriopatia periferica o placche aortiche	1
Età 65-74 anni	1
Genere (femminile)	1

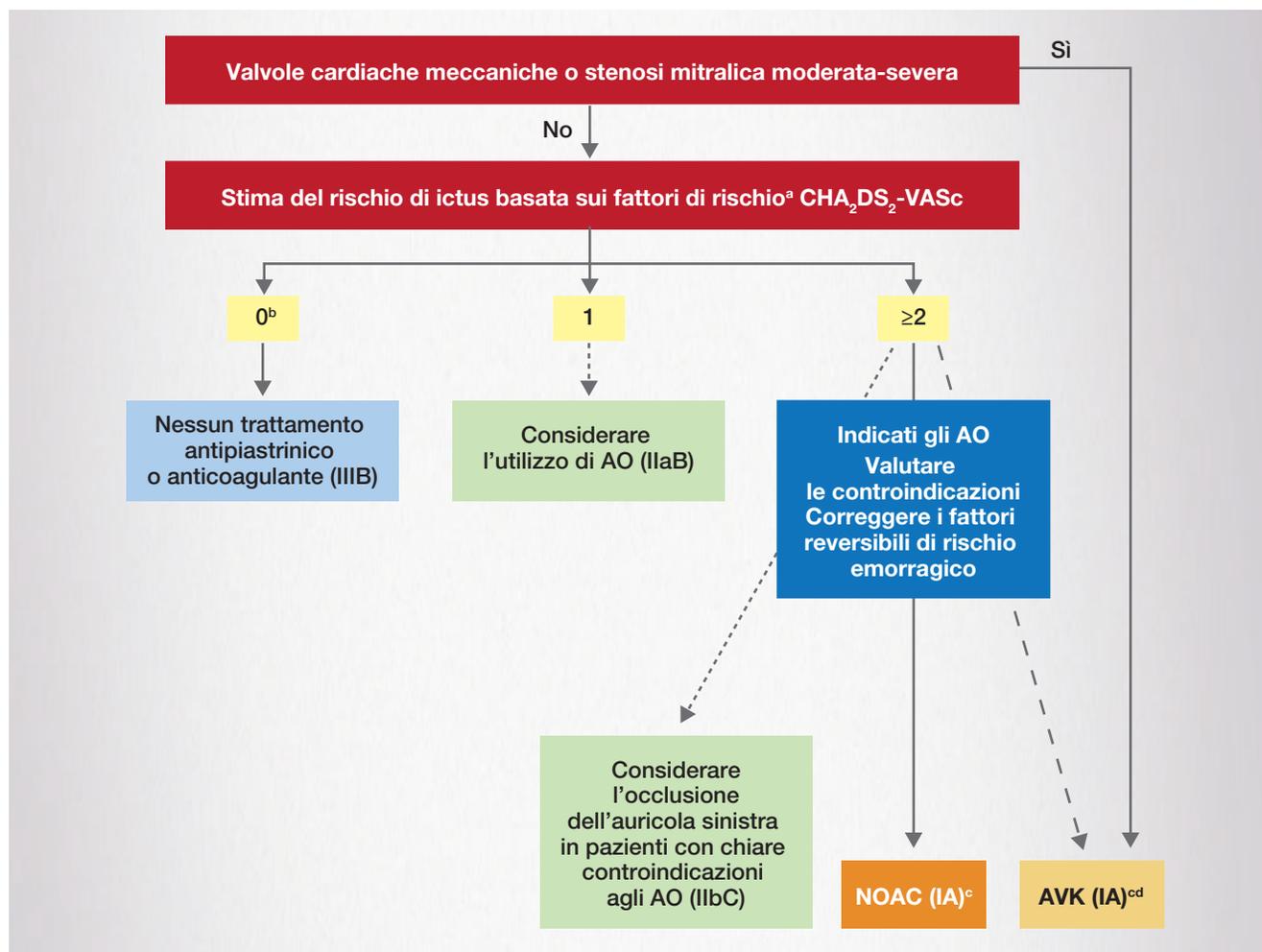


Figura 2. Prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) (modificata da [3]). AO, anticoagulanti orali; AVK, antagonisti della vitamina K; NOAC, nuovi anticoagulanti orali. ^a Si veda Tabella 2. ^b Donne senza altri fattori di rischio per ictus. ^c IIaB per donne con 1 solo fattore di rischio addizionale di ictus. ^d IB per pazienti con protesi valvolare cardiaca o stenosi mitralica.

farmaco ha un'escrezione prevalentemente renale, che non interferisce con l'escrezione di sunitinib dotato di un metabolismo prevalentemente epatico. Grazie inoltre alla disponibilità dell'antidoto, dabigatran può essere utilizzato in sicurezza anche in un paziente ad elevato rischio di sanguinamenti, come quello oncologico.

Per quanto riguarda la concomitante terapia antipertensiva, la scelta è caduta sull'ACE-inibitore lisinopril in quanto è tra i pochi farmaci della sua classe che non interagisce a livello epatico con il citocromo CYP3A4 e quindi non comporta il rischio di interazioni farmacologiche con la terapia oncologica in atto.

Conclusioni

Nonostante le raccomandazioni delle linee guida a supporto dell'impiego dei NOAC per la profilassi del cardioembolismo associato a FA, nel paziente oncologico l'eparina viene ancora ampiamente utilizzata, più per tradizione che sulla base dei dati di letteratura: in questi casi il passaggio a un NOAC è auspicabile, anche valutando il possibile miglioramento della compliance associato alla terapia orale.

Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Boehringer Ingelheim.

Il dott. F. Guerra dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Guerra F, Marchesini M, Contadini D et al. Speckle-tracking global longitudinal strain as an early predictor of cardiotoxicity in breast carcinoma. *Support Care Cancer* 2016; 24:3139-45.
2. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;20(9):1535-42.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
4. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R et al. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2018;118(9):1668-78.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17;361(12):1139-5.