

Gruticibart per la prevenzione della trombosi associata a catetere venoso centrale in pazienti con cancro

Caterina Cenci , Domenico Prisco

Keywords: fattore XI, cancro, trombosi associata a catetere, gruticibart , fase II

Nonostante la diffusione capillare dei cateteri venosi centrali nella pratica clinica, il loro utilizzo è correlato ad una serie di complicanze tra cui la trombosi associata a catetere (CAT). Le CAT asintomatiche si verificano in circa il 66% dei soggetti con catetere venoso centrale sottoposti a screening mentre i tassi di CAT sintomatica variano dal 5% al 41% nei pazienti affetti da cancro, a seconda delle casistiche. La terapia della CAT sintomatica è rappresentata dall'anticoagulazione con i farmaci anticoagulanti convenzionali (eparina a basso peso molecolare, fondaparinux, anticoagulanti orali); tuttavia, il trattamento con questi farmaci può diventare problematico a causa dell'aumento del rischio di sanguinamento, soprattutto nei pazienti con cancro attivo in chemioterapia. Inoltre, è stato ipotizzato che nell'eziopatogenesi della CAT giochi un ruolo cruciale l'attivazione della coagulazione attraverso la via intrinseca pertanto gli anticoagulanti inibitori del fattore XII o XI possono rappresentare le molecole più adatte per gestire questo tipo di trombosi, considerando anche il loro migliore profilo di sicurezza. Partendo da queste considerazioni, un gruppo di ricercatori americani, coordinati da Michael Pfeffer, ha indetto uno studio (1) allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di gruticibart, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-fattore XI, nella prevenzione della CAT in pazienti affetti da cancro sottoposti a posizionamento di un catetere venoso centrale. Gruticibart agisce legandosi al dominio 2 del fattore XI inibendone specificatamente l'attivazione mediata dal fattore XIIa, e consentendone al tempo stesso l'attivazione attraverso percorsi alternativi (ad esempio l'autoattivazione). La molecola si comporta di fatto come un inibitore del fattore XII e, poiché il deficit di fattore XII nell'uomo non provoca alcun effetto emorragico noto, a differenza del deficit di fattore XI (noto anche come emofilia C), gruticibart rappresenta una strategia antitrombotica eccezionalmente sicura. In studi precedenti, questo anticorpo ha dimostrato di essere sicuro e ben tollerato senza che siano stati segnalati eventi avversi gravi correlati al farmaco.

Si tratta di uno studio di fase II, che ha coinvolto pazienti maggiorenni con cancro attivo per i quali era stato pianificato il posizionamento di un catetere venoso centrale. Sono stati esclusi pazienti affetti da patologie associate ad aumentato rischio di sanguinamento, come leucemia acuta, insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare <60 ml/min per 1,73 m² di superficie corporea), disfunzione epatica (test di funzionalità epatica >2 volte il limite superiore della norma o classe Child-Pugh B o C), coagulopatia (PT-INR >1,5 o aPTT prolungato), storia di emorragia intracranica, storia di neoplasia cerebrale primitiva o metastasi note o diatesi emorragica nota. Sono stati arruolati 22 pazienti: in 11 pazienti è stato somministrato gruticibart, alla dose di 2 mg/kg entro 24 ore dal posizionamento del catetere venoso centrale, in un'infusione di 1 minuto attraverso la linea venosa centrale; i restanti 11 pazienti hanno costituito il braccio di controllo. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti ad una visita di follow-up a 14±7 giorni in cui è stato eseguito un ecocolordoppler per diagnosticare l'eventuale sviluppo di una CAT; i pazienti sono stati poi seguiti fino a 30 giorni per la registrazione di ulteriori eventi avversi e, infine, sono state riviste le cartelle cliniche per individuare eventi trombotici verificatisi al di fuori del periodo di studio tra i 30 e i 180 giorni successivi all'arruolamento. In tutti i pazienti sono stati prelevati campioni di

sangue prima del posizionamento della linea centrale e al momento della visita di controllo. Per quanto riguarda le caratteristiche basali, nel braccio d'intervento i pazienti avevano un'età media di 56 anni, le neoplasie più frequenti erano rappresentate dal cancro del pancreas (36%), del colon-retto (27%) e dal linfoma (18%) e, al momento dell'arruolamento, il 27% dei pazienti aveva un cancro allo stadio IV. Nel braccio di controllo invece, i pazienti avevano un'età media di 64 anni, la neoplasia più comune era il linfoma (36%), seguito dal cancro del colon-retto (27%) e dal cancro del distretto testa-collo (27%) e, al momento dell'arruolamento, il 54% dei pazienti aveva un cancro allo stadio IV. Dai risultati dello studio si evince, come atteso, che l'aPTT medio è stato prolungato in modo significativo in seguito al trattamento con gruticibart mentre non sono state riscontrate variazioni nel braccio di controllo; l'attività piastrinica, **misurata utilizzando la citometria a flusso**, non è invece stata modificata dal farmaco. Per quanto riguarda l'efficacia, durante il periodo di studio, è stata rilevata una CAT non occlusiva all'ecodoppler eseguito al momento della visita di controllo in 1 paziente (12,5%) nel braccio di intervento e in 4 pazienti (40,0%) nel braccio di controllo, mentre non si sono verificate CAT sintomatiche in nessuno dei due bracci. Dall'analisi di altri parametri ematochimici è emerso inoltre che la concentrazione dei complessi trombina-antitrombina e quella dei complessi fattore XI attivato-antitrombina erano aumentate in seguito al posizionamento della linea centrale nel braccio di controllo, cosa che non è stata dimostrata nel braccio di intervento; analogamente, la proteina C-reattiva (PCR) non è incrementata in modo significativo nei pazienti che hanno ricevuto gruticibart, mentre questo è avvenuto nel braccio di controllo. Infine, per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gruticibart è stato ben tollerato e non sono state registrate reazioni all'infusione, eventi avversi correlati al farmaco o sanguinamenti clinicamente rilevanti.

I risultati del trial, seppur limitati dalla scarsa numerosità del campione analizzato, suggeriscono quindi che gli agenti farmacologici che inibiscono l'attivazione del fattore XI da parte del fattore XII, come gruticibart, possono essere somministrati in modo sicuro nei pazienti affetti da cancro e possono ridurre l'incidenza di CAT associate al posizionamento della linea venosa centrale. Inoltre, oltre a prevenire la trombosi, gruticibart sembra avere anche un impatto benefico sulla tromboinfiammazione sistemica, che, come sappiamo, contribuisce alla patogenesi della trombosi e delle complicanze sistemiche della neoplasia. Questi dati necessitano di essere confermati in studi più ampi ed offrono ulteriori spunti di ricerca. Per esempio, potrebbe essere interessante esplorare l'impatto che l'attivazione del fattore XI mediata dal fattore XII ha nello sviluppo della trombosi sistemica associata al cancro e, di conseguenza, se la somministrazione sequenziale di gruticibart possa avere un ruolo nella profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici.

Bibliografia

1. Pfeffer MA , Kohs TCL , Vu HH, et al. Factor XI Inhibition for the Prevention of Catheter-Associated Thrombosis in Patients With Cancer Undergoing Central Line Placement: A Phase 2 Clinical Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44:290–299.