

Profilassi del TEV nei pazienti oncologici ambulatoriali: la svolta degli studi AVERT e CASSINI

Se la profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) con eparina viene raccomandata con sistematicità per i pazienti neoplastici ospedalizzati o sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, il suo ruolo nel setting dei pazienti ambulatoriali trattati con chemioterapia è controverso. Pertanto, la recente pubblicazione dei risultati dei trial AVERT (1) e CASSINI (2), in cui sono stati testati due anticoagulanti orali diretti (rispettivamente apixaban e rivaroxaban) per questa indicazione, è destinata ad avere un notevole impatto scientifico potendo determinare una svolta epocale nell'approccio ai pazienti oncologici.

L'AVERT è un trial in doppio-cieco controllato versus placebo in cui 563 pazienti con neoplasie di varia tipologia ad alto rischio trombotico (punteggio > 2 dello score di Khorana) e candidati a chemioterapia sono stati randomizzati a ricevere, in aggiunta alla terapia antineoplastica, apixaban 2.5 mg x 2/die o placebo per sei mesi, prescindendo dalla durata della chemioterapia. Di fatto, il trattamento era stato interrotto precocemente in molti pazienti, cosicché la durata mediana della profilassi era stata di circa 5 mesi.

L'end-point primario di efficacia, rappresentato da una combinazione di TVP prossimale degli arti sintomatica o diagnosticata accidentalmente, EP sintomatica o diagnosticata accidentalmente e mortalità potenzialmente attribuibile a EP durante il follow up (prescindendo dalla durata del trattamento) è stato favorevole all'apixaban, capace di ridurre di circa il 70% la frequenza di eventi. Dal punto di vista della sicurezza, si è verificato un aumento significativo del rischio emorragico, che però non è stato confermato quando l'analisi veniva confinata al periodo di reale assunzione del farmaco.

Nel trial **CASSINI**, svoltosi contemporaneamente all'AVERT e con le medesime modalità, 841 pazienti con neoplasie di varia tipologia ad alto rischio trombotico (punteggio > 2 dello score di Khorana) e candidati a chemioterapia sono stati randomizzati a ricevere, in aggiunta alla terapia antineoplastica, rivaroxaban 10 mg/die o placebo per sei mesi, prescindendo dalla durata della chemioterapia. Anche in questo caso la durata mediana della terapia anticoagulante è stata di circa 4 mesi.

I risultati dello studio CASSINI sono andati nella stessa direzione di quelli dello studio AVERT: anche con rivaroxaban si è assistito ad una riduzione, seppur senza raggiungere la significatività statistica, dell'endpoint primario, un composito di TVP prossimale sintomatica od asintomatica, EP, TVP sintomatica a carico del circolo distale o degli arti superiori e morte potenzialmente attribuibile ad EP nell'arco dei 6 mesi di follow up (prescindendo dalla durata del trattamento). Si è inoltre assistito ad una riduzione statisticamente significativa degli eventi tromboembolici arteriosi e viscerali e della mortalità totale rispetto a placebo. Per quanto riguarda la sicurezza, sia i sanguinamenti maggiori che minori ma clinicamente rilevanti si sono verificati similmente nei due gruppi di trattamento.

L'analisi dei risultati dei due trial gemelli fa emergere alcune differenze: nello studio CASSINI l'endpoint di superiorità di rivaroxaban in termini di efficacia nei confronti del placebo nell'intero arco temporale (sei mesi) che era stato predefinito, è stato sfiorato ma non raggiunto mentre nello studio AVERT si è concretizzato. Questo può dipendere dal fatto che nell'AVERT il periodo medio di terapia è stato di 5 mesi anziché dei 4 del CASSINI, e la frequenza di complicanze tromboemboliche nel mese successivo è stata irrisoria (stante la tipologia di pazienti arruolati decisamente meno gravi, come è dimostrato da una mortalità dimezzata rispetto al CASSINI), e quindi tale da non compromettere il risultato acquisito nei 5 mesi precedenti. Inoltre, nel CASSINI, un terzo degli eventi si sono verificati successivamente alla sospensione del farmaco, e quando l'analisi è stata limitata al periodo in cui il farmaco è stato effettivamente impiegato, la differenza in termini di efficacia rispetto al placebo si è concretizzata in modo palesemente significativo. Dall'altro lato, è curioso che nell'AVERT sia stato registrato un significativo aumento del rischio emorragico nel gruppo assegnato all'apixaban quando il calcolo si riferiva all'intero arco temporale di sei mesi, differenza non più rilevabile quando l'analisi veniva circoscritta al solo periodo di assunzione del farmaco. Non potendo imputare ad un farmaco un rischio emorragico nel periodo in cui non viene assunto, è probabile che la causa di questi eventi emorragici sia da attribuire all'evoluzione e alle complicanze della terapia della neoplasia stessa.

In conclusione, il passo in avanti compiuto dai due studi gemelli AVERT e CASSINI è grande e tale da non poter essere ignorato dalla comunità scientifica e dagli estensori delle future linee guida: finalmente gli oncologi e, soprattutto, i pazienti oncologici avranno a disposizione una valida e più maneggevole alternativa per la profilassi del TEV.

Bibliografia

1. 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(8):711-71.
2. 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(8):720-8.