

Uso dei NOACs nei pazienti neoplastici

Antonella Vaccarino

SOSD Ematologia e Malattie Trombotiche
Ospedale San Giovanni Bosco - Torino

- Pz neoplastici : popolazione ad elevato rischio trombotico ed emorragico
- Possibilità di rapidi cambiamenti nella funzione renale ed epatica, citopenie iatrogene o da malattia
- Politerapie che possono interferire con CYP3A4/P-glycoprotein alterando il livello di anticoagulazione
- Assenza di dati di sicurezza ed efficacia uso NOACs nei pz neoplastici (non studi dedicati al trattamento, negli studi registrativi pochi pz oncologici molto selezionati)
- NOACs: assenza di efficaci strategie di reverse

	VKA	LMWH	NOAC
Advantages	<ul style="list-style-type: none"> Oral agent Extensive clinical experience Reliable laboratory measure of anticoagulant activity (i.e., INR) Efficacious reversal agents (e.g., vitamin K, FFP, PCC) Safe in renal insufficiency 	<ul style="list-style-type: none"> Rapid onset and offset Few drug-drug interactions Extensive clinical experience Reliable laboratory measure of anticoagulant activity (i.e., anti-Xa) Laboratory monitoring not routinely needed 	<ul style="list-style-type: none"> Oral agent Rapid onset and offset Few drug-drug interactions Laboratory monitoring not needed
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> Delayed onset and offset Many drug-drug and drug-food interactions Unpredictable dose requirements Narrow therapeutic window Requires frequent laboratory monitoring 	<ul style="list-style-type: none"> Parenteral agent Lack of reliable reversal agent^a Caution advised in renal insufficiency Need for high level of adherence 	<ul style="list-style-type: none"> Limited clinical experience Lack of validated laboratory testing of anticoagulant effect Lack of reversal agent Caution advised in renal insufficiency Need for high level of adherence

^aProtamine sulfate only partially reverses the anticoagulant effects of LMWH.

Abbreviations: FFP, fresh frozen plasma; INR, international normalized ratio; LMWH, low molecular weight heparin; NOAC, new oral anticoagulant; PCC, prothrombin complex concentrate; VKA, vitamin K antagonist.

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Target	Factor II (thrombin)	Factor Xa	Factor Xa
Protein binding	35%	87%	92%–95%
t_{max}	0.5–2 hours	3–4 hours	2–4 hours
$t_{1/2}$	12–17 hours	8–15 hours	5–9 hours (healthy) 11–13 hours (elderly)
Renal elimination	80%	25%	66%
Drug interactions	P-glycoprotein	CYP3A4 P-glycoprotein	CYP3A4 P-glycoprotein
FDA-approved indications	Nonvalvular AF VTE prevention after hip or knee replacement surgery * DVT and PE	Nonvalvular AF VTE prevention after hip or knee replacement surgery	Nonvalvular AF DVT and PE VTE prevention after hip or knee replacement surgery

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; DVT, deep vein thrombosis; FDA, Food and Drug Administration; PE, pulmonary embolism; $t_{1/2}$, half-life; t_{max} , time to maximum concentration; VTE, venous thromboembolism.

* Si comunica che, a seguito dell'approvazione da parte della Commissione Tecnico Scientifica (verbale CTS n. 33 del 19-20-21 gennaio 2015), sono state implementate le schede di monitoraggio per l'indicazione terapeutica "Trattamento di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP)" per i seguenti medicinali:

PRADAXA (dabigatran) - è stata approvata la nuova indicazione per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti, come da comunicazione del 20/03/2015;

Although the NOACs have significantly fewer drug-drug interactions than VKAs, drugs that strongly affect the CYP3A4 enzyme and/or P-glycoprotein can alter the plasma concentration of the NOACs and can lead to clinically significant alterations in their anticoagulant effects.

- CYP3A4 parte del citocromo epatico P450 responsabile del metabolismo di apixaban e xarelto,
 - P- glycoprotein è un trasportatore presente in molti organi e tessuti , Dabigatran e in minor misura rivaroxaban e apixaban sono substrati di P- glycoprotein
-
- Vari farmaci sono induttori o inibitori di CYP3A4 e di P- glycoprotein

Table 1 Effect on new oral anticoagulant plasma levels ('area under the curve, AUC') from drug–drug interaction recommendations towards new oral anticoagulant dosing

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban*	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% ³⁹	no data yet	no effect ⁴⁰	no effect ^{41, 42}
Digoxin	P-gp competition	no effect ⁴³	no data yet	no effect ⁴⁰	no effect ^{42, 44}
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% ⁴⁵ (reduce dose and take simultaneously)	no data yet	+53% (SR) ⁴⁰ (Reduce dose by 50%)*	minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	no effect ⁴⁵	+40% ^{SmPC}	no data yet	minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition	+50%	no data yet	+80% ⁴⁰ (Reduce dose by 50%)§	+50%
Amiodarone	P-gp competition	+12-60% ⁴⁵	no data yet	no effect ⁴⁰	minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibitor	+70-100% (US: 2 x 75 mg)	no data yet	+85% (Reduce dose by 50%)*	no data yet
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole	P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg)	+100% ^{SmPC}	no data yet	up to +160% ⁴²

fluconazole	moderate CYP3A4 inhibition	no data yet	no data yet	no data yet	+42% (if systemically administered) ⁴²
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp competition	no data yet	no data yet	no data yet	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	no data yet	no data yet	+30-54% ^{42, 46}
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	no data yet	Strong increase ^{SmPC}	no data yet	up to +153% ⁴¹
Rifampicin; St. John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	-66% ⁴⁷	-54% ^{SmPC}	-35%	up to -50%
Antacids (H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide)	GI absorption	-12-30% ^{45, 48, 49}	no data yet	no effect	no effect ^{50, 51}
Other factors:					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level			no data yet	
Age ≥75 years	Increased plasma level			no data yet	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level			52	
Renal function	Increased plasma level	See Table 7			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history or active GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3			

Table 4. Oncology drugs with CYP3A4 and P-glycoprotein interactions

Oncology drugs	CYP3A4 interactions ^a			P-glycoprotein interactions ^{b,c}		
	Substrate	Inducer	Inhibitor	Substrate	Inducer	Inhibitor
Antimitotic agents						
<u>Vinca alkaloids</u>						
Vinblastine	+++		+	●	●	
Vincristine	+++		+	●		
Vinorelbine	+++		+			
Taxanes						
Docetaxel	+++		+	●		
Paclitaxel	+++	++		●		
Antimetabolites						
Antifolates						
<u>Methotrexate</u>						
Pemetrexed				●		
Purine analogs						
Mercaptopurine						
Thioguanine						
Pentostatin						
Cladribine						
Clofarabine						
Fludarabine						
Pyrimidine analogs						
Fluorouracil						
Capecitabine						
Cytarabine						
Gemcitabine						
Azacitadine						
Decitabine						
Topoisomerase inhibitors						
Topotecan						
Irinotecan	+++			●		
Etoposide	+++		+	●		
Anthracyclines/anthracenediones						
<u>Doxorubicin</u>						
Daunorubicin	+++		+	●	●	
Idarubicin			+	●		
Mitoxantrone						
Alkylating agents						
Cyclophosphamide						
Ifosfamide	+++		+			
Chlorambucil						
Melphalan						
Bendamustine				●		
Carmustine						
Lomustine			+			
Busulfan	+++					
Procarbazine						
Dacarbazine						
Temozolomide						

(continued)

Oncology drugs	CYP3A4 interactions ^a			P-glycoprotein interactions ^{b,c}		
	Substrate	Inducer	Inhibitor	Substrate	Inducer	Inhibitor
Platinum-based agents						
Cisplatin						
Carboplatin						
Oxaliplatin						
Intercalating agents						
Bleomycin						
Mitomycin C				●		
Dactinomycin						
Tyrosine kinase inhibitors						
Imatinib	+++		++	●		●
Dasatinib	+++		+			
Nilotinib	+++		+	●		●
Erlotinib	+++					
Gefitinib	+++					
Lapatinib	+++		+	●		●
Sunitinib	+++					●
Sorafenib	+					
Crizotinib	+++		++	●		●
Vemurafenib	+	++		●		
Vandetanib	+++					●
Monoclonal antibodies						
Rituximab						
Brentuximab	+++					
Alemtuzumab						
Cetuximab						
Trastuzumab						
Bevacizumab						
Hormonal agents						
Tamoxifen	+++		+			●
Raloxifene						
Anastrozole			+			
Letrozole	+					
Fulvestrant	+					
Leuprolide						
Flutamide	+++					
Bicalutamide			++			
Enzalutamide	+++	+++				●
Abiraterone	+++		++			●
Mitotane						
Immune-modulating agents						
Cyclosporine	+++		++	●		●
Sirolimus	+++		+	●		
Everolimus	+++			●		
Temsirolimus	+++		+	●		
Tacrolimus	+++		+	●		●
Dexamethasone	+++	+++		●	●	●
Prednisone	+	++				

Oncology drugs	CYP3A4 interactions ^a			P-glycoprotein interactions	
	Substrate	Inducer	Inhibitor	Substrate	Inducer
Miscellaneous					
Lenalidomide				●	
Bortezomib	+++		+		
Bexarotene	+	++			
Supportive care					
Prochlorperazine					
Ondansetron	+++			●	
Palonosetron	+				
Metoclopramide					
Aprepitant	+++	++	++		
Fosaprepitant	+++	++	++		
Oxycodone	+++				
Hydromorphone					
Morphine					
Fentanyl	+++		+		
Methadone	+++		+		
Acetaminophen	+		+		
Lorazepam					
Clonazepam	+++				
Filgrastim					
Epoetin alfa					
Darbepoetin alfa					

^a+++, strong interaction; ++, moderate interaction; +, weak interaction; ●, strong P-glycoprotein interaction

VOLUME 33 - NUMBER 6 - FEBRUARY 20 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in
Patients With Cancer: American Society of Clinical
Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014

**L'uso dei nuovi anticoagulanti non è attualmente raccomandato
nei pz con neoplasia e cancro**

EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[†]

15. New oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients with a malignancy

When anticoagulant therapy needs to be initiated in a patient with malignancy, therapy with VKAs or heparins should be considered over NOACs, because of the clinical experience with these substances, the possibility of close monitoring (for VKAs and unfractionated heparin, UFH), and reversal options (for VKAs and UFH). In AF patients stably treated with a NOAC, who develop malignancies for which they need to receive moderately myelosuppressive therapies, continuation of NOACs may be defensible.

Proposta di valutazione pazienti candidabili a NOACs

- **Valutazione del rischio emorragico**

No eventi emorragici nei precedenti 2-3 mesi

Assenza di neoplasie intracraniche o viscerali a rischio emorragico

- **Piastrine**

Piastrine > 80000-100000/mm³

No se precedenti piastrinopenia da chemio o chemio potenzialmente piastrinopenizzanti

- **Esclusa coagulopatia:** PT, PTT e fibrinogeno nn

- **Funzione renale:**

No se terapie potenzialmente nefrotossiche o precedenti nefrotossicità

Controindicati in pz con Pz con CrCl <30

- **Funzione epatica:**

Controindicato in pz con insuff epatica moderata/severa

- **Interazioni farmacologiche (vedi tabelle)**

- **Selezionare i pazienti con buona compliance**

Tabella 1. Casi in cui è necessario la monitoraggio dell'attività anticoagulante dei NAO

- Pazienti che si presentino in emergenza con eventi trombotici o emorragici durante terapia con NAO.
- Necessità di sottoporre pazienti in terapia con NAO ad interventi invasivi
- Pazienti con insufficienza renale o epatica, in cui il metabolismo dei NAO può essere alterato
- Interazione con altri farmaci che possono ridurre o potenziare l'effetto dei NAO
- Pazienti con estremi di peso (eccessiva magrezza (<) o obesità (>) che possono avere livelli di NAO sub o sovra terapeutici
- Necessità di antagonizzare rapidamente l'effetto del farmaco
- Sospetto di overdose

	Urgenza	Laboratori di II livello
Dabigatran, Rivaroxaban	<input type="checkbox"/> Funzionalità renale (Creatinina e GFR) <input type="checkbox"/> Funzionalità epatica (AST e ALT)	
Dabigatran	<input type="checkbox"/> APTT sensibile I risultati devono essere espressi in termini di ratio (paziente su normale). Valuta la presenza dell'effetto coagulante ma non quantifica il suo effetto, a dosi sovra-terapeutiche l'effetto anticoagulante può essere sottostimato. <input type="checkbox"/> Tempo Trombina I risultati devono essere espressi in termini di ratio (paziente su normale). Utile per valutare se è presente anche una minima quantità di Dabigatran.	<input type="checkbox"/> <u>Ecarin Chromogenic Assay</u> * Fornisce la concentrazione del farmaco mediante interpolazione dell'assorbanza del campione in esame su una curva di calibrazione definita localmente utilizzando plasma calibranti contenenti Dabigatran. <input type="checkbox"/> <u>In alternativa dTT (Tempo Trombina diluito)*</u> Fornisce la concentrazione del farmaco mediante interpolazione del tempo di coagulazione del campione in esame su una curva di calibrazione definita localmente utilizzando plasma calibranti contenenti Dabigatran.
Rivaroxaban	<input type="checkbox"/> PT ratio sensibile I risultati del PT devono essere espressi in termini di ratio (paziente su normale) mentre è sconsigliata l'espressione in termini di INR (tradizionalmente usata per il monitoraggio degli antagonisti delle vitamina K)	<input type="checkbox"/> <u>Anti X attivato</u> * Più sensibile alle basse concentrazioni di Rivaroxaban. Fornisce la concentrazione del farmaco mediante interpolazione dell'assorbanza del campione in esame su una curva di calibrazione definita localmente utilizzando plasma calibranti contenenti Rivaroxaban.

Tabella 5 Cosa fare in caso di sanguinamento

	Inibitori diretti Trombina Dabigatran	Inibitori Diretti Fxa Rivaroxaban, Epixaban, Edoxaban
Sanguinamenti Minori (non pericolo vita)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ultima dose + Dosaggio ▪ Stabilire tempo normalizzazione emostasi <ul style="list-style-type: none"> ○ GFR normale 12 – 24 h ○ GFR 50-80 ml/min 24 – 36h ○ GFR 30-50 ml/min 36 – 48 h ○ GFR < 30 ml/min > 48 h ▪ Mantenere diuresi ▪ Effettuare misure emostatiche locali ▪ Ripristinare la volemia ▪ Se necessario somministrare: Sangue / Piastrine / Plasma ▪ Considerare possibilità di usare <ul style="list-style-type: none"> ○ Ac Tranexamico ○ Desmopressina ▪ Considerare possibile emodialisi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ultima dose + Dosaggio ▪ Mantenere diuresi ▪ Effettuare misure emostatiche locali ▪ Riprestinare la volemia (colloidi) ▪ Se necessario somministrare: Sangue / Piastrine / Plasma ▪ Considerare possibilità di usare <ul style="list-style-type: none"> ○ Ac Tranexamico ○ Desmopressina
Sanguinamenti Maggiori (non pericolo vita)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tutte le strategie precedenti ▪ Complesso Protrombinico (PCC) 25U/Kg ripetibile (non evidenze cliniche) ▪ Complesso Protrombinico Attivato (FEIBA) 50 IE/Kg max 200 IE/Kg /die (Se possibile da utilizzare prima del PCC) ▪ FVIIa (Novoseven) 90 ug/Kg (Non ci sono dati su efficacia attenzioni eventi trombotici) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tutte le strategie precedenti ▪ Complesso Protrombinico (PCC) 25U/Kg ripetibile (non evidenze cliniche) ▪ Complesso Protrombinico Attivato (FEIBA) 50 IE/Kg max 200 IE/Kg /die (Se possibile da utilizzare prima del PCC) ▪ FVIIa (Novoseven) 90ug/Kg (Non ci sono dati su efficacia attenzioni eventi trombotici)

Tab 6 Tempi di clearance per i NAO

	DABIGATRAN		APIXABAN		RIVAROXABAN	
Rischio Emorragico	Basso	Alto	Basso	Alto	Basso	Alto
GFR > 80 ml/min	> 24 h	> 48 h	> 24 h	> 48 h	> 24 h	> 48 h
GFR 50-80 ml/min	> 36 h	> 72 h	> 24 h	> 48 h	> 24 h	> 48 h
GFR 30-50 ml/min	> 48 h	> 96 h	> 24 h	> 48 h	> 24 h	> 48 h
GFR 15-30 ml/min	No dati	No dati	> 36 h	> 48 h	> 36 h	> 48 h
GFR < 15 ml/min	No dati					
<p>Non ci sono dati per l'Edoxaban In caso di interventi chirurgici senza rischi emorragici o con possibile buona emostasi locale attendere 12-24 ore</p>						

Classi B01AB – B01AX: EBPM e FPX

Caratteristiche farmacocinetiche

PRINCIPIO ATTIVO	PESO MOLECOLARE MEDIO (dalton)	ASSORBIMENTO S.C.	T.MAX (ore)	EMIVITA (ore)	METABOLIZZAZIONE	ELIMINAZIONE
BEMIPARINA IVOR	3600	96%	2-3 a dosi profilattiche 3-4 a dosi terapeutiche	5-6	NON RIPORTATA	non sono disponibili dati riguardo al legame con le proteine plasmatiche, al metabolismo e all'escrezione nell'uomo
DALTEPARINA FRAGMIN	5000	90%	3-4	4	NON RIPORTATA	RENALE
ENOXAPARINA CLEXANE CLEXANE T	4500	100%	3-5	4	EPATICA: DESOLFATAZIONE E/O DEPOLIMERIZZAZIONE	la clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata, mentre l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi rappresenta il 40% della dose
NADROPARINA FRAXIPARINA SELEPARINA FRAXODI SELEDIE	4300	88%	3-5	3,5	NON RIPORTATA	RENALE
PARNAPARINA FLUXUM	4500	98%	3	6	EPATICA E RENALE	RENALE
REVIPARINA CLIVARINA	3900	95%	Entro 3	3	NON RIPORTATA	RENALE
FONDAPARINUX ARIXTRA	1700	100%	2	17 giovani 21 anziani	Sebbene non completamente valutato, non c'è evidenza del metabolismo di fondaparinux e in particolare di formazione di metaboliti attivi.	è escreto dal 64 al 77% dai reni come composto immodificato

Nadroparina nel paziente oncologico

Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura -Integrazione dell'elenco dei farmaci di cui alla L. 648/96 –

Determina AIFA 16 ottobre 2007

G.U. N° 118 del 23 Maggio 2011 –

Nadroparina :

Utilizzo nella profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHORANA>3) con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo.

Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blinded study. Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):943-9. Epub 2009 Aug 31.

Rischio di TEV associato al cancro (da Khorana. J Clin Oncol 2009;27:4039-4047)

Sede del cancro:	
Rischio molto elevato (stomaco, pancreas)	2
Rischio elevato (polmone, linfoma, utero-ovaie, vescica, testicolo)	1
Conta piastrinica (pre-chemioterapia) > 350.000 mmc	1
Emoglobina < 10 G/dL (o impiego di fattore di crescita per globuli rossi)	1
Leucociti (pre-chemioterapia) > 11000 mmc	1
Indice di massa corporea > 35 Kg/m ²	1
(Rischio elevato ≥ 3)	→

► **STUDIO PROTECHT** dosaggio: 3.800 U.I./die fino a 120 giorni

Nadroparina nel paziente oncologico

Modalità prescrittive e di dispensazione

Lo Specialista Oncologo /Ematologo deve :

- Attenersi alle indicazioni previste
- Acquisire il consenso informato del paziente
- Redigere Piano Terapeutico specificando ai sensi della L. 648/96



Il Farmacista Ospedaliero deve:

- ▶ Verificare la corretta compilazione del Piano Terapeutico
- ▶ Dispensare il farmaco in distribuzione diretta
- ▶ Registrare la dispensazione sul File F

