



## Inutile la tromboprofilassi con warfarin in neoplastici con cateteri venosi centrali

Data 06 dicembre 2009  
Categoria oncologia

La profilassi con warfarin rispetto al non trattamento con il farmaco non è associata ad una riduzione sintomatica delle trombosi catetere-correlate o di altro tipo nei pazienti con cancro.

La tromboembolia venosa è una complicanza ben nota del cancro ed è correlata alla produzione di una gamma di fattori procoagulanti da parte dei tumori, ad alcune chemioterapie e terapie ormonali, e all'uso di cateteri venosi centrali (CVC). Evidenze di tromboembolia venosa sono stati riscontrate, all'esame post-mortem, in circa il 50% dei pazienti con cancro, ma questa condizione rimane sotto-diagnosticata e sotto-trattata. L'uso dei CVC per la chemioterapia per infusione è aumentato enormemente negli ultimi dieci anni, come il riconoscimento delle trombosi catetere-correlate. Finora, i trial sulla tromboprofilassi eseguiti su pazienti adulti con tumore e sottoposti a chemioterapia somministrata con CVC non hanno prodotto un chiaro consenso sul ruolo degli anticoagulanti. Diverse definizioni di trombosi catetere-correlate e una non coerente valutazione della tromboembolia venosa hanno reso difficili i confronti.

In questo studio è stato valutato se il warfarin riduce la trombosi catetere-correlata rispetto al non uso del farmaco e se l'utilizzo di una dose di warfarin aggiustata fosse migliore di una dose fissa.

Hanno partecipato alla sperimentazione 68 centri clinici nel Regno Unito con team infermieristici dedicati alla cura dei cateteri. Tra ottobre 1999 e dicembre 2004 sono stati reclutati 1590 pazienti.

I criteri di inclusione comprendevano: pazienti con diagnosi di cancro istologicamente confermata, che necessitavano dell'inserimento di CVC per la somministrazione della chemioterapia, di almeno 16 anni di età, con buone funzioni epatica, renale ed ematologica. Sono stati esclusi i pazienti con una controindicazione al warfarin, che stavano già assumendolo o erano in gravidanza o allattamento.

Il disegno sperimentale, basato sul principio di incertezza, è stato strutturato in modo da comprendere il parere clinico rilevato prima della conduzione dello studio.

I medici incerti sui benefici del warfarin nella tromboprofilassi hanno randomizzato i pazienti al non trattamento con warfarin, al warfarin alla dose fissa di 1 mg/die o ad una dose di warfarin aggiustata in funzione del mantenimento dei valori di INR (International Normalised Ratio) tra 1,5 e 2,0. I medici certi dei benefici del warfarin hanno randomizzato i soggetti alla dose di warfarin fissa o aggiustata. Lo studio era in aperto.

La popolazione è stata stratificata sulla base di tre fattori di rischio di trombosi: potenziale sclerosante del regime di chemioterapia (basso o alto); sito di inserimento dei cateteri (periferico o centrale); durata dell'infusione del farmaco (<24 o > 24 h, per durata di un ciclo di chemioterapia per infusione endovenosa).

È stato consentito l'uso di tutti i tipi di CVC. È stata controllata la corretta posizione della punta del catetere (alla congiunzione tra vena cava superiore e atrio destro) tramite radiografia al torace dopo inserimento del CVC. È stata consentita la randomizzazione e l'inizio della terapia con warfarin, a partire da 3 giorni prima dell'inserimento del CVC (sufficiente per consentire l'esposizione al warfarin per l'immediato periodo post-inserimento).

I pazienti hanno assunto warfarin per os ogni giorno fino a quando si è verificata una trombosi o il catetere è stato rimosso e hanno sospeso temporaneamente il trattamento in caso di trombocitopenia (piastrine  $\leq 50 \times 10^9/L$ ).

L'outcome primario era la misura del tasso di eventi trombotici sintomatici catetere-correlati confermati radiologicamente cioè quelli che si sono verificati nel sistema venoso portante il catetere o emboli polmonari in pazienti che presentavano complicanze da catetere. Gli outcome secondari misurati sono stati: eventi trombotici non correlati al catetere (nel sistema arterioso, nel sistema venoso non portante il catetere, emboli polmonari in pazienti con complicanze non dovute a catetere), pervietà del catetere, eventi avversi connessi al warfarin (sanguinamento e aumento dell'INR), sopravvivenza globale, infezioni correlate al catetere, costi dei servizi relativi alla salute (non riportati in questo contesto). Tutte le trombosi sono state confermate radiologicamente con venografia, ecografia, o ventilazione-perfusione o TAC spirale e classificate come catetere-correlate o non da due sperimentatori che hanno lavorato in cieco. Sono state registrate come complicanze da CVC le trombosi sospette, ma non confermate radiologicamente. I principali episodi di sanguinamento sono stati definiti come intracranico, retroperitoneale, che richiedevano la trasfusione o il ricovero ospedaliero o fatale. L'aumento dell'INR è stato classificato come lieve ( $>2$  e  $<5$ ), moderato ( $\geq 5$  e  $<8$ ) o grave ( $\geq 8$ ).

Rispetto al braccio non trattato con warfarin ( $n=404$ ), il gruppo trattato con warfarin ( $n=408$ ; 324 a dose fissa e 84 con dose aggiustata) non ha presentato una riduzione del tasso di trombosi catetere-correlate (24 vs 24; RR 0,99; 0,57-1,72,  $p=0,98$ ). Tuttavia, rispetto alla dose fissa di warfarin ( $n=471$ ), la dose aggiustata ( $n=473$ ) è risultata superiore per la prevenzione delle trombosi catetere-correlate (13 vs 34; RR=0,38; 0,20-0,71,  $p=0,002$ ).

Si sono verificati rari episodi di sanguinamento grave ma con una frequenza maggiore con warfarin rispetto al non trattamento (7 vs 1 casi) e con la dose aggiustata rispetto alla dose fissa (16 vs 7). Un end point combinato di trombosi ed emorragia non ha mostrato grande differenza tra i confronti. Non sono, infine, stati riscontrati vantaggi nella sopravvivenza in nessuno dei due gruppi.



La profilassi con warfarin rispetto al non trattamento con il farmaco non è associata ad una riduzione sintomatica delle trombosi catetere-correlate o di altro tipo nei pazienti con cancro e quindi è necessario prendere in considerazione nuove terapie.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

**Dottorssa Ilaria Campesi**

#### **Riferimenti bibliografici**

Young AM et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. Lancet, 2009, 373: 567-74.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)[/url]