



## **PROFILASSI E TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEI PAZIENTI CON NEOPLASIA**

*Documento di raccomandazioni della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta*

**Documento verificato e approvato dal Gruppo Terapie di Supporto e dal Gruppo di Studio sulla Cardio-oncologia**

### **Comitato Estensore**

Eloise Beggiato, Lucio Buffoni, Antonella Fava, Mauro Giorgi, Antonella Vaccarino,  
Roberto Santi, Gianmauro Numico

### **Componenti del Gruppo di Studio sulle Terapie di Supporto che hanno approvato il documento**

Alabiso Irene, Battaglini Roberta, Bellò Marilena, Berardo Alessandra, Berardo Roberto, Chiappe Enrica, Cotugno Valentina, Deangelis Davide, Di Costanzo Gianna, Fusco Vittorio, Gorzegno Gabriella, Iacicco Rita, La Porta Maria Rosa, Manazza Andrea Domenico Maria, Marocco Davide, Numico Gianmauro, Origlia Cristina, Ottaviani Davide, Parello Giuseppe, Schena Marina, Sculli Carla, Sirgiovanni Marianna Paola, Sperti Elisa, Terziotti Stefania, Terzolo Sabrina, Valinotti Giulia, Varese Paola

### **Componenti del Gruppo di Studio sulla Cardio-oncologia che hanno approvato il documento:**

Anselmino Monica, Asteggiano Riccardo, Baduena Lara, Bazzan Mario, Beggiato Eloise, Bertola Benedetta, Bonzano Alessandro, Borletto Franco, Botto Barbara, Carrieri Luisella, Chiappella Annalisa, Coletti Moia Elena, Cursio Olga Elisabetta, Dellavesa Pierfranco, Destefanis Paola, Dogliani Sarah, Facchini Emanuela, Facilissimo Ivan, Fava Antonella, Forno Davide, Giglio Tos Giovanna, Giorgi Mauro, Levis Mario, Luciano Alessia, Lusardi Paola, Mistrangelo Marinella, Parrini Iris, Pelloni Elisa, Pregno Patrizia, Rebuffo Ezio Maria, Riccardi Vilma, Sartori Chiara, Sciscioli Tiziana, Trucco Gualtiero, Vaccarino Antonella

## INDICE

1.	<b>Scopo</b>
2.	<b>Campo di applicazione</b>
3.	<b>Modalità Operative</b>
4.	<b>Documentazione</b>

### Redazione:

- Antonella Vaccarino SSD Ematologia e Malattie Trombotiche Ospedale S. Giovanni Bosco Torino
- Eloise Beggiato SC Ematologia U Dip. Oncologia Città della Salute e della Scienza di Torino
- Antonella Fava SC Cardiologia U Ematologia U Città della Salute e della Scienza di Torino
- Mauro Giorgi SC Cardiologia U Ematologia U Città della Salute e della Scienza di Torino
- Roberto Santi S S Emostasi e Trombosi Dip Onco-Ematologico Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria
- Lucio Buffoni Oncologia Medica AO San Luigi Di Orbassano
- Gianmauro Numico SC Oncologia Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria

Documento verificato e approvato in data 31/10/2019 dal Gruppo Terapie di Supporto ed in data 05/11/2019 dal Gruppo di Studio sulla Cardio-oncologia.

## 1. SCOPO

Profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti con neoplasia.

Profilassi antitrombotica nel paziente con fibrillazione atriale e neoplasia.

## 2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Pazienti con neoplasia a rischio di TEV o con tromboembolismo venoso in atto.

Pazienti con neoplasia e FA.

## 3. MODALITÀ OPERATIVE

### Sigle e abbreviazioni

TEV	tromboembolismo venoso
TVP	trombosi venosa profonda
TEP	tromboembolia polmonare
EBPM	eparina a basso peso molecolare
AVK	antagonisti vitamina K
DOAC	anticoagulanti orali diretti
CVC	catetere venoso centrale
PLT	piastrine
SC	sottocute
U.I.	Unità Internazionali
KS	Khorana score
PPS	Padua Prediction Score
FA	Fibrillazione atriale

### 3.1.1 PROFILASSI ANTITROMBOTICA

- Nei pazienti con tumore la profilassi antitrombotica non è raccomandata di routine. È necessario valutare il profilo di rischio nel singolo paziente. Il rischio di TEV deve essere definito alla diagnosi e valutato in relazione al contesto (paziente ricoverato o ambulatoriale).
- Nel paziente ambulatoriale la profilassi è raccomandata in pazienti con tumore e Khorana Score (KS)  $\geq 3$  (vedi appendice) nei primi 3-6 mesi di trattamento. *L'eparina in questo setting di pazienti è prescrivibile nel contesto della legge n. 648.*
- La profilassi va valutata in pazienti con KS 2 se presenti altre condizioni di rischio legate al paziente (pregressa TVP/TEP, età, trombofilia maggiore nota, allettamento). L'eparina in questo setting di pazienti è prescrivibile con procedura di richiesta off-label.
- La profilassi non è raccomandata nei portatori di CVC (se l'unico fattore di rischio è il CVC).
- Nel paziente ricoverato la profilassi è fortemente raccomandata in presenza di condizioni acute internistiche. L'indicazione va valutata utilizzando il Padua Prediction Score (PPS) (=4 rischio elevato) (vedi appendice).
- Nei pazienti affetti da mieloma multiplo in trattamento con talidomide, lenalidomide o pomalidomide si raccomanda:
  - alto rischio ( $\geq 1$  fattore di rischio): profilassi con EBPM per i primi 4 mesi di trattamento (L. 648)
  - basso rischio (non fattori di rischio aggiuntivi) profilassi con aspirina 100 mg die.

### Consensus of the European Myeloma Network Leukemia 2018 32:1542-1560

- Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica si raccomanda profilassi anticoagulante che va protratta per almeno 4 settimane in caso di chirurgia maggiore addominale, o pelvica.
- Nella profilassi perioperatoria i pazienti sottoposti a chirurgia oncologica dovrebbero utilizzare dosaggi di profilassi più elevati di eparina come previsti da scheda tecnica.

### 3.1.2 Farmaci e dosaggi

- In profilassi non è raccomandato l'uso dei DOAC
- Nadroparina calcica 3800 U, Parnaparina 4250 U, Enoxaparina sodica 4000 U.I. sc una volta al giorno
- Fondaparinux 2.5 mg sc una volta al giorno

È consigliabile un controllo delle piastrine dopo i primi 7-14 giorni di trattamento. Anche per fondaparinux?

#### Aggiustamenti di dose in caso di alterazione della funzionalità renale:

Eparina a basso peso molecolare

<b>Clearance della creatinina</b>	<b>Dose</b>
≥30 ml/min	non è necessaria una riduzione di dose
<30 ml/min	ridurre la dose in misura variabile dal 25% al 33%

Fondaparinux

<b>Clearance della creatinina</b>	<b>Dose</b>
>50 ml/min	non è richiesta riduzione di dose
20 - 50 ml/min	1,5 mg al giorno
< 20 ml/min	non deve essere usato

### 3.1.3 Controindicazioni alla profilassi

- Piastrinopenia severa o coagulopatia non correggibile
- Storia di diatesi emorragica mucosa severa

In caso di controindicazioni alla profilassi può essere indicato l'utilizzo di calze elastiche oppure della compressione pneumatica intermittente.

### **3.1.4 Durata della profilassi**

La durata della profilassi va valutata in base al rischio. È opportuno rivalutare il paziente dopo 3 mesi per eventuale indicazione a proseguire. Nel paziente ambulatoriale sottoposto a chemioterapia la profilassi va proseguita fino a quando persistono le condizioni di elevato rischio.

Si raccomanda di rivalutare periodicamente i pazienti per il rischio di tromboembolismo venoso e di educare i pazienti a segnalare precocemente segni o sintomi di TVP.

## **3.2 TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

### **La scelta del farmaco da utilizzare dovrebbe considerare**

- Funzione renale, conta piastrinica
- Preferenza del paziente
- Rischio emorragico
- Possibilità di monitoraggio
- Interferenze farmacologiche
- Disponibilità di antidoto
- Ospedalizzazione

### **3.2.1 Trattamento iniziale**

È raccomandato l'impiego di EBPM, Fondaparinux sc (off label per il trattamento protratto, la distribuzione del farmaco avviene secondo accordi interni per ogni ospedale).

Può essere considerato l'utilizzo di Edoxaban o Rivaroxaban con l'esclusione dei pazienti affetti da neoplasie del tubo digerente o in terapia con farmaci con forti interazioni (vedi appendice).

Si suggerisce l'uso dei DOACs nei pazienti con diagnosi acuta di TEV a basso rischio di sanguinamento e in assenza di interazioni farmacologiche, si suggerisce l'uso di EBPM o fondaparinux in pazienti ad alto rischio di sanguinamento o con piastrinopenia (o a rischio di piastrinopenia).

L'utilizzo dei DOACs (qualunque molecola) nel paziente oncologico può comunque essere preso in considerazione in caso di malattia in remissione.

Si raccomanda il monitoraggio di emocromo, creatinina, transaminasi durante il trattamento anticoagulante, in particolari casi eseguire dosaggio attività anti Xa (insufficienza renale, obesità, peso <40 kg, recidiva trombotica o diatesi emorragica).

**NB:** Si ricorda che per la TEP il trattamento anticoagulante è lo stesso della TVP, tranne che per le TEP emodinamicamente instabili che necessitano di trombolisi medica/ trombectomia meccanica, per questo particolare aspetto si rimanda alle linee guida ESC 2109

(<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Pulmonary-Embolism-Diagnosis-and-Management-of>).

**Trombolisi:** da valutarsi solo nei casi in cui vi sia pericolo per la vita del paziente considerando il rischio di sanguinamento. Considerare la possibilità di trombolisi loco regionale o trombectomia meccanica nei pazienti a maggior rischio emorragico.

La trombolisi loco regionale e la trombectomia meccanica con eventuale angioplastica e stenting venoso può essere valutata anche in pazienti con TVP massiva e segni di flegmasia.

**Filtro cavale:** il posizionamento di un filtro cavale può essere preso in considerazione nelle TVP in caso di controindicazioni al trattamento anticoagulante (pazienti con sanguinamento attivo o con trombocitopenia prolungata e clinicamente rilevante) o in caso di tromboembolismo ricorrente nonostante adeguato trattamento anticoagulante.

### 3.2.2 Farmaci e dosaggi

- Enoxaparina sodica 100 U.I. antiXa/kg sc ogni 12 ore
- Parnaparina sodica 100 U.I. antiXa /kg sc ogni 12 ore

- Nadroparina calcica 100 U.I. antiXa /kg sc ogni 12 ore o 200 U/kg die
- Fondaparinux 7,5 mg sc una volta al giorno, (considerare dosi diverse se peso < 50 kg: 5mg/die, peso > 100 kg 10 mg/die)
- Rivaroxaban (Xarelto®) 15 mg per os ogni 12 ore per 3 settimane poi 20 mg/die sempre a stomaco pieno
- Edoxaban (Lixiana®) 60 mg per os una volta al giorno dopo almeno 5 gg di terapia anticoagulante con eparina (dosaggio ridotto a 30 mg una volta al giorno se peso ≤ 60 Kg oppure clearance della creatinina < 50 oppure co-somministrazione dei seguenti inibitori della glicoproteina P: ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo).

\* prescrizione su PT AIFA

- In caso di intolleranza alla terapia impostata o preferenza del paziente, valutare la terapia con warfarin se le condizioni del paziente lo consentono.

### **Aggiustamenti di dose in caso di alterazione della funzionalità renale:**

Fondaparinux:

<b>Clearance della creatinina</b>	<b>Dose</b>
30-50 ml/min	usare con cautela; nei pazienti >100 Kg dopo un'iniziale dose giornaliera di 10 mg, prendere in considerazione una riduzione di dose fino a 7,5 mg
<30 ml/min	controindicato

## EBPM

<b>Clearance della creatinina</b>	<b>Dose</b>
≥50 ml/min	non è necessaria una riduzione di dose
≥30 e <50 ml/min:	ridurre la dose dal 25% al 33%
<30 ml/min	Usare con cautela

*In caso di clearance <30 ml/min valutare utilizzo di eparina calcica o warfarin. Ove possibile valutare anche attività anti Xa.*

### 3.2.3 Trattamento di mantenimento

È raccomandato l'utilizzo di EBPM o Fondaparinux in somministrazione sc giornaliera con dosaggio pari al 75-80% della dose iniziale o Edoxaban 60 mg per os o Rivaroxaban 20 mg o AVK INR 2-3 (se controindicati EBPM o DOACs)

Durata minima del trattamento: 3-6 mesi

Dopo 3-6 mesi, l'interruzione o la prosecuzione del trattamento anticoagulante dovrebbe essere valutato caso per caso tenendo conto di rischio/beneficio, tollerabilità, preferenze del paziente e stadio di malattia.

Nei pazienti neoplastici con cancro in fase attiva e precedente episodio di tromboembolismo venoso la terapia anticoagulante deve essere protratta oltre i 6 mesi tenendo conto dei fattori di rischio legati al paziente come l'immobilità, l'ospedalizzazione, il tipo di tumore l'eventuale presenza di massa compressiva, la presenza di CVC.

### 3.2.4 Indicazioni a follow-up strumentale

Il gruppo di lavoro propone di eseguire i seguenti controllo strumentali:

- **TEP:** ecocardio dopo 1 mese dalla diagnosi e poi ogni 6 mesi nel primo anno, in seguito da valutare seconda dell'andamento clinico.

Non si consiglia ripetizione della TC se non in caso di persistente ipertensione polmonare.

- **TVP:** ecodoppler dopo 1 mese e poi ogni 6 mesi nel primo anno, in seguito da valutare seconda dell'andamento clinico.

### 3.2.5 Sospensione del trattamento per manovre invasive

**Valutare sempre con attenzione il rischio trombotico del paziente e il rischio emorragico della procedura.**

- EBPM, Fondaparinux, Edoxaban e Rivaroxaban possono essere sospesi 24-48 ore prima della procedura (se funzione renale normale)
- Riprendere la terapia anticoagulante a dosi piene a emostasi sicura (vedi raccomandazioni aziendali per la gestione della terapia anticoagulante nel perioperatorio).

### 3.3 TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI DA CVC

- Consigliabile il trattamento con EBPM per un minimo di 3 mesi o fino a quando il CVC è in sede.
- Il CVC può essere lasciato in sede se funzionante, ben posizionato e non infetto.
- Nel caso in cui vi sia indicazione alla rimozione del CVC, aspettare almeno 7-10 giorni dall'inizio della terapia con EBPM a dosi piene.

### 3.4 RISCONTRO OCCASIONALE DI TEP/TVP DURANTE TC/RM DI FOLLOW-UP

- Le TEP/TVP asintomatiche, riscontrate effettuando TC/RM di follow-up vanno trattate con lo stesso schema di trattamento delle TVP/TEP sintomatiche se segmentarie o sub segmentarie multiple o segmentarie singole in associazione con TVP, nelle sub segmentarie isolate l'indicazione al trattamento non è certa e il paziente potrebbe essere avviato a solo follow-up, **è comunque necessaria una discussione caso per caso.**

### 3.5 TROMBOFLEBITI SUPERFICIALI

- È indicato trattamento con Fondaparinux 2.5 mg per 35 giorni, o in alternativa EBPM a dose profilattica (off label).
- In caso di tromboflebiti recidivanti (s. di Trousseau) nonostante adeguato trattamento o di TVS estese fino a pochi cm dalla crosse valutare la terapia anticoagulante a pieno dosaggio.

### 3.6 TUMORI CEREBRALI (PRIMITIVI E METASTATICI)

- I tumori cerebrali non costituiscono di per sé una controindicazione assoluta al trattamento anticoagulante (preferibile l'impiego di EBPM)
- Prima di iniziare il trattamento antitrombotico è preferibile eseguire una TC encefalo anche senza mdc per escludere sanguinamenti intracranici recenti o in atto
- In caso di segni di emorragia intra o peri-tumorale asintomatica la decisione se iniziare o meno un trattamento antitrombotico a dosaggio pieno va valutata caso per caso.

### 3.7 PIASTRINOPENIA

- ✓  $Plt > 50.000/mmc$ : trattamento anticoagulante a dosi piene
- ✓  $Plt 25.000-50.000 mmc$ : EBPM a dosi dimezzate. Terapia anticoagulante orale controindicata.
- ✓  $Plt < 25000 mmc$ : sospendere anche EBPM

Si allega tabella per la gestione della terapia anticoagulante nei pazienti piastrinopenici

**Table 2**  
Summary of management guidelines for thrombocytopenic cancer patients with VTE.

VTE acuity	PLT( $\times 10^9/L$ )	Canadian consensus recommendations (Easaw et al., 2015)	ISTH SSC guidelines (Samuelson Bannow et al., 2018a)	NCCN guidelines (National Comprehensive Cancer Network, 2018)
All	PLT $\geq 50$	Full therapeutic AC without increasing PLT transfusion threshold unless the bleeding risk is high	-	Full-dose enoxaparin
Acute ( $\leq 30$ days since index VTE)	20 $\leq$ PLT < 50	Full therapeutic dose AC supported by platelet transfusion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintain PLT <math>\geq 50 \times 10^9/L</math></li> <li>• If target not achieved/possible: monitor closely and consider LMWH dose reduction (50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintain PLT <math>\geq 40-50 \times 10^9/L</math></li> <li>• Only if high risk of thrombus progression ‡</li> <li>• UFH/LMWH</li> <li>• Consider retrievable inferior vena cava filter on a case by case basis §</li> </ul>	Same as for sub-acute or chronic VTE
	PLT < 20	Hold AC unless platelet transfusion support is available to maintain PLT $> 50 \times 10^9/L$ and support therapeutic AC †	LMWH dose reduction by 50% or prophylactic doses	
Acute and lower risk of thrombus progression ¶	25 $\leq$ PLT < 50	-	Temporarily discontinue AC §	
Sub-acute or chronic (> 30 days since index VTE)	PLT < 25	-	LMWH dose reduction by 50% or prophylactic doses	Half-dose enoxaparin
	25 $\leq$ PLT < 50	-	-	
	20 $\leq$ PLT < 50	Prophylactic dose AC	-	
	PLT < 25	-	Temporarily discontinue AC	Temporarily discontinue enoxaparin ††
	PLT < 20	Temporarily discontinue AC ‡‡	-	-

### 3.8 TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA/PROGRESSIONE DI TROMBOSI IN CORSO DI TERAPIA ANTICOAGULANTE

#### A) paziente in trattamento con EBPM/fondaparinux:

- aumentare le dosi (25%) o modificare la somministrazione (tornare a EBPM con somministrazione ogni 12 ore)
- considerare filtro cavale
- escludere HIT (utilizzare il 4T score per verificare il sospetto ed eseguire dosaggio anticorpi anti EPF4)

#### B) paziente in DOAC: passaggio a EBPM

#### C) paziente in TAO:

- se INR in range terapeutico: passare ad EBPM /fondaparinux
- se INR non in range terapeutico: aumento di dose o passaggio ad EBPM /fondaparinux.

In caso di fallimento terapeutico utile monitoraggio dell'attività antiXa (se il paziente è in trattamento con EBPM/fondaparinux o DOAC con attività anti Xa).

### **3.9 Controindicazioni ASSOLUTE alla TERAPIA ANTICOAGULANTE:**

- Sanguinamento SNC in atto o recente
- Sanguinamento maggiore attivo

### **Controindicazioni RELATIVE:**

1. Sanguinamento cronico
2. Piastrinopenia <50.000/mmc
3. Disfunzione piastrinica severa (Uremia, antiaggreganti..)
4. Recente intervento a maggior rischio di sanguinamento
5. Coagulopatia nota (PT >1.5 INR, aPTT >1.5 R o malattia emorragica congenita)
6. Elevato rischio di caduta
7. Necessità di anestesia spinale o neurassiale/ procedure antalgiche spinali
8. Metastasi cerebrali/spinali

Non esiste uno score validato per stratificare il rischio emorragico intrinseco al paziente, ma riteniamo che possa essere utile consultare la tabella allegata in appendice per valutare il rischio emorragico del paziente prima di proporre una terapia anticoagulante a lungo termine (da CHEST 2016).

## **4. FIBRILLAZIONE ATRIALE e CANCRO**

### **4.1 Epidemiologia**

La Fibrillazione Atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più comune con una prevalenza del 3% nei soggetti di 20 anni e più elevata nella popolazione anziana.

È stata riportata una chiara associazione tra FA e cancro, sebbene non sia del tutto definita.

L'insorgenza di FA può essere correlata a comorbidità, effetto diretto del tumore o può essere indotta da condizioni paraneoplastiche, disfunzione ventricolare o cardiotossicità della terapia antitumorale (antracicline, agenti alchilanti, antimetaboliti, interleuchine, inibitori di tirosin-kinasi e

dei checkpoint immunitari). Tuttavia non è chiaro se il tumore agisca come un fattore di rischio per l'aritmia o sia solo un marker della stessa: la relazione tra FA e cancro sembra essere bidirezionale. È, altresì, stato suggerito che la FA può agire come un marker per cancro occulto. Nella coorte del Women's Health Study gli autori riportavano un'incidenza di cancro significativamente più elevata nelle donne con FA rispetto a quelle senza. Nel Registro ORBIT-AF (outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) risulta che circa un paziente su 4 con FA aveva una storia di cancro.

Il tumore, analogamente alla FA, è più frequente nei pazienti anziani. Nei pazienti con cancro la prevalenza di FA pre-esistente è del 2,4% e di FA di nuova insorgenza del 1,8%. Sia l'età che il tumore sono fattori di rischio indipendenti per trombosi e aumentato rischio di sanguinamento. Nei pazienti sottoposti a chirurgia per un tumore del colon-retto o della mammella la FA risulta due volte più comune (3.6% vs 1.6%) rispetto a quelli sottoposti a chirurgia non oncologica. La più alta incidenza di FA correlata a tumore è stata descritta nel post-operatorio delle resezioni polmonari.

Il coinvolgimento del Cardiologo e la somministrazione di una terapia anticoagulante piena è prescritta con meno probabilità nei pazienti oncologici rispetto a quelli senza tumore (O' Neal & al, JACC, 2018).

#### **4.2 Rischi specifici della FA nei Pazienti tumorali**

La correlazione fra stroke e cancro è complessa: lo stroke è comune nei pazienti oncologici che spesso presentano, peraltro, differenti fattori di rischio, biomarkers ed eziologia, se comparati con pazienti non oncologici. Il cancro è uno stato protrombotico che comporta un elevato rischio di stroke.

Inoltre, lo stroke in un paziente con tumore, è associato a una prognosi peggiore, compreso il prolungamento dell'ospedalizzazione e disabilità, rispetto ai pazienti che abbiano avuto un evento cerebrovascolare in assenza di neoplasia.

Alcune terapie antitumorali sono associate sia a complicanze tromboemboliche, sia a aumentato rischio di sanguinamento.

Tradizionalmente la terapia anticoagulante con warfarin è stata il caposaldo della prevenzione dello stroke e del tromboembolismo sistemico nei pazienti con FA, con dosaggio adeguato al monitoraggio dell'INR.

Tuttavia, il mantenimento di un INR terapeutico (TTR) è più difficoltoso nei pazienti con cancro a causa delle possibili interazioni tra warfarin e farmaci antitumorali, delle variazioni della funzionalità renale ed epatica, dello stato nutrizionale e del regime dietetico, della tossicità dei farmaci antineoplastici e dello stato di malattia. Non esistono Linee Guida attuali per il monitoraggio dell'INR.

Nello studio ORBIT-AF i pazienti in FA con storia di cancro richiedevano più assidui controlli dell'INR per essere a target, sebbene il TTR fosse simile a quello dei pazienti senza tumore.

In questo trial il rischio di stroke, tromboembolismo sistemico, scompenso e morte cardiovascolare era simile ai pazienti senza cancro, sebbene risultasse aumentato il rischio di sanguinamenti maggiori nei pazienti con tumore.

#### **4.3 Score di rischio**

Un position paper dell'ESC evidenzia come il rapporto rischio embolico / rischio di sanguinamento possa essere modificato nei pazienti con FA e cancro e segnala la perdita di validità nella predittività di rischio degli scores solitamente usati (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e HAS-BLED).

Patel & al. confrontarono gli score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e CHADS<sub>2</sub>, trovando che quest'ultimo aveva un valore predittivo più alto per il rischio di stroke e di mortalità.

Inoltre, recenti studi (Allan & al., Heart 2017; Shah & al., Annals of Internal Medicine 2018) hanno messo in discussione la soglia del punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ritenendo che potrebbe non essere "one size fits all", ma richiederebbe una valutazione più personalizzata, portando ad alzare il "cut-off" per l'inizio della terapia anticoagulante a 2 per gli uomini e a 3 per le donne.

Risk Factors	Score	CHA2DS2-VASc score	Stroke Risk per Year
Congestive Heart Failure/LV dysfunction	1	0	0%
Hypertension	1	1	1.3%
Age ≥ 75 years	2	2	2.2%
Diabetes Mellitus	1	3	3.2%
Stroke/TIA/Thromboembolism	2	4	4.0%
Vascular Disease	1	5	6.7%
Age 65 – 74	1	6	9.8%
Female	1	7	9.6%
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>6.7%</b>
		<b>9</b>	<b>15.2%</b>

#### 4.4 Quale terapia per la FA nei pazienti con tumore?

Pertanto, la selezione della terapia anticoagulante in questa tipologia di pazienti è complessa. Di fatto le Linee Guida Europee per il management della FA non fanno distinzioni per i pazienti con concomitante patologia oncologica e applicano gli stessi criteri utilizzati per la popolazione generale.

D'altra parte non vi sono molte conoscenze riguardo al tipo di trattamento routinariamente applicato nella pratica clinica e se effettivamente il rischio embolico / emorragico risulti più alto nei pazienti con tumore.

In uno studio (Ning et al.) su 1807 pazienti seguiti per cancro per sette anni, la principale causa di morte (51%) fu dovuta al cancro stesso, ma nel 33% dei casi la causa di morte fu una cardiopatia non correlata al cancro.

Perciò è essenziale cercare di ottimizzare il management di entrambe le patologie, specialmente cercando di bilanciare il rischio embolico e di sanguinamento nella FA.

Come detto, pazienti con tumore possono frequentemente avere difficoltosi controlli del INR.

Pertanto, AVK possono non essere la scelta ottimale anticoagulante per questa tipologia di pazienti, specialmente durante chemioterapia. In effetti, sia fattori nutrizionali/dietetici, sia concomitanti terapie antitumorali possono influenzare l'attività dei AVK: pertanto il mantenimento di un INR a target risulta particolarmente complicato.

Le EBPM sembrano avere un profilo più favorevole in questo gruppo di pazienti, a fronte tuttavia di una ridotta qualità di vita associata a una somministrazione sottocutanea del farmaco per lungo termine.

L'avvento dei DOACs ha portato a una vera rivoluzione nel trattamento della FA. Tutti i DOACs hanno dimostrato una non inferiorità rispetto al warfarin riguardo alla prevenzione dello stroke e dell'embolismo, ma con una più bassa incidenza di sanguinamento intracranico. Tuttavia, mentre questi farmaci sono stati testati nella popolazione generale sono scarse le informazioni riguardo ai pazienti con cancro e FA.

Sebbene il cancro non costituisca una controindicazione assoluta per la partecipazione ai diversi trials clinici, i pazienti con una breve aspettativa di vita sono stati esclusi dai trials registrativi. Di conseguenza, non esistono dati specifici di sicurezza ed efficacia dei DOACs nei pazienti con FA e cancro. Esistono, in realtà, studi retrospettivi, ma la numerosità del campione è troppo bassa per portare a conclusioni robuste e scientificamente rilevanti.

Ci sono controversie riguardo i fattori di rischio nella patogenesi dello stroke nei pazienti oncologici: la presenza di ipercoagulabilità e gli aumentati livelli di D-dimero sono comuni ed hanno un notevole impatto sulla sopravvivenza, anche se non sempre c'è una chiara correlazione. Tuttavia, il rischio di sanguinamento della neoplasia talora può prevalere sul rischio ischemico (ENGAGE-AF-TIMI 48). Nello studio di Shah et al., su 16.000 pazienti, il rischio di sanguinamento era significativamente più basso con apixaban rispetto a AVK, rivaroxaban o dabigatran.

Si ribadisce, peraltro, che non ci sono trials specifici ma solo studi osservazionali.

Allo stato attuale nelle schede tecniche dei vari DOACs risulta che efficacia e sicurezza di apixaban, dabigatran ed edoxaban nei pazienti con cancro attivo non sono state stabilite. Per Rivaroxaban non vi è menzione di controindicazioni per neoplasie attive. Con i dati attualmente disponibili, la mancanza di evidenza dell'uso dei DOACs nei pazienti oncologici comporta la necessità di valutare l'indicazione paziente per paziente, controllando in maniera più stretta la funzione epatica e/o renale e prendendo attentamente in considerazione le proprietà farmacocinetiche delle terapie oncologiche ed anticoagulanti.

L'utilizzo della terapia anticoagulante nei pazienti con cancro può essere, infatti, limitata dalle potenziali interazioni farmacologiche, in particolare quelle con la Glicoproteina P (tutti i DOACs) e con il citocromo CYP3A4 (soprattutto per apixaban e rivaroxaban).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE: Vedi tabella riassuntiva (allegato da: The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation - European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393 doi:10.1093/eurheartj/ehy136) .

La gestione della terapia anticoagulante nei pazienti con FA richiede un approccio integrato multidisciplinare, che prenda in considerazione i diversi fattori evidenziati e proceda per step successivi, volti a definire:

- Profilo di rischio individuale
- Scelta del tipo di anticoagulante
- Protezione del paziente

### 1 - PROFILO DI RISCHIO INDIVIDUALE

- correlato alla FA: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e HAS-BLED score
- correlato al tumore: tipo, metastasi epatiche, coagulopatie, funzione epatica e renale
- correlato al trattamento: trombocitopenia, chirurgia, radioterapia, etc

### 2 - SCELTA DELL'ANTICOAGULANTE

- terapia standard: AVK/EBPM
- DOACs: dati disponibili scarsi, ma incoraggianti - da evitare nei tumori tratto gastroenterico
- preferenza del paziente

### 3 - PROTEZIONE DEL PAZIENTE

- gastroprotezione (PPI/H2 inibitori)
- interazioni farmacologiche
- riduzione / interruzione della terapia anticoagulante (se PLTs <50.000/mmc, disfunzione renale, sanguinamento)
- disponibilità di antidoto: idarucizumab (solo Dabigatran), andexanet (in attesa di approvazione), 4F-PCC (xabani)

Sulla base di questo inquadramento si possono poi configurare 4 possibili scenari:

- 1) FA nota e nuova diagnosi cancro
- 2) Cancro e comparsa di FA
- 3) Cancro attivo e sanguinamento
- 4) Cancro attivo, FA e CAD

### **1) FA nota e nuova diagnosi di cancro**

- Proseguire con il trattamento anticoagulante (se indicato) in atto
- In caso di tumore del tratto gastroenterico alto utilizzare AVK (switch da DOAC a AVK nel caso in cui il paziente fosse precedentemente in terapia con un DOAC)

### **2) Storia di cancro (attivo e non attivo) e comparsa di FA**

- ✓ Se indicato (in base al CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score), iniziare terapia anticoagulante
- ✓ Scelta tra DOACs e AVK
- ✓ Non utilizzare i DOACs nei tumori del tratto gastrointestinale alto

### **3) Cancro attivo e sanguinamento**

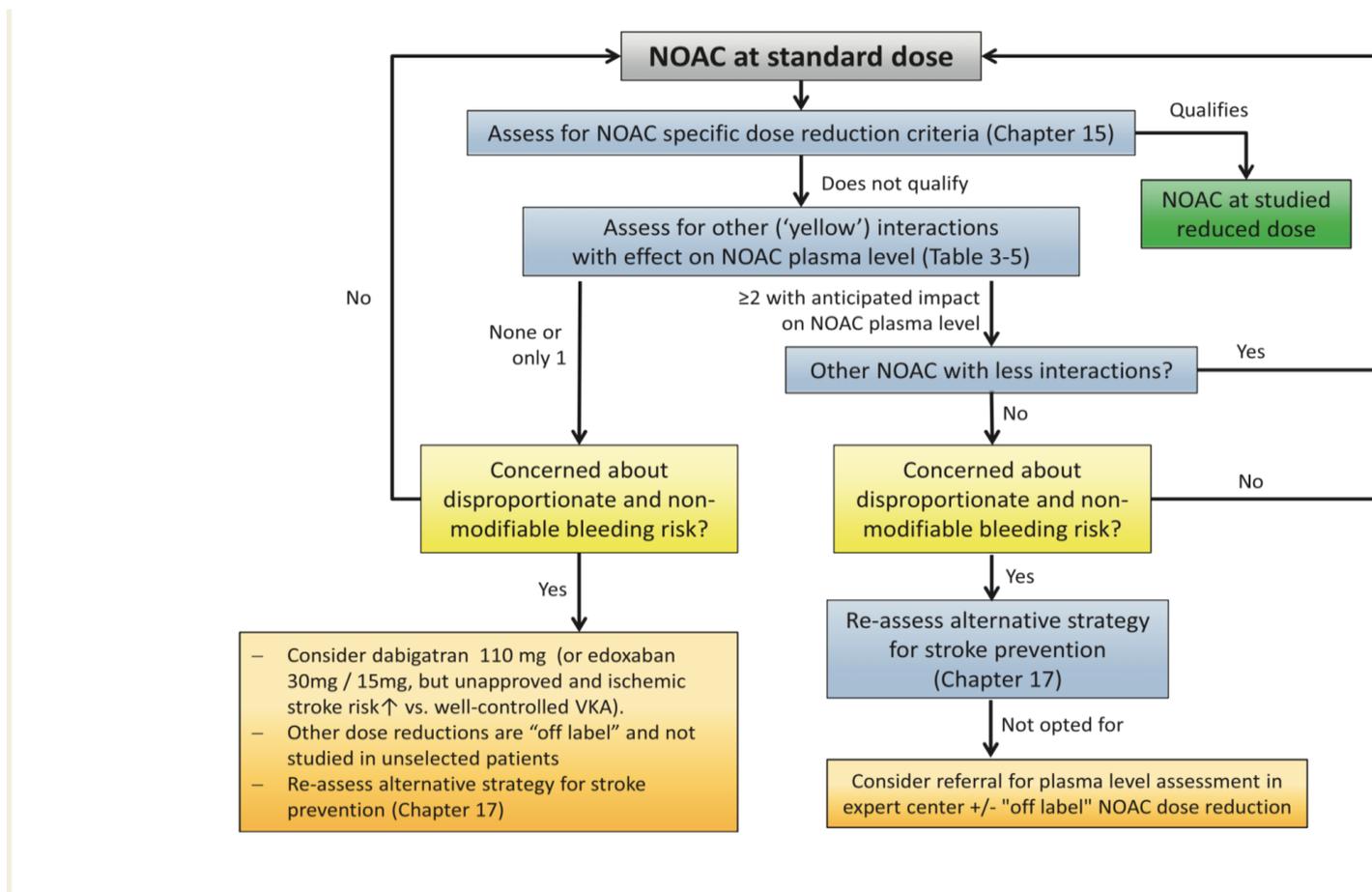
- Interrompere l'anticoagulante
- Valutare il rischio
- Eventuale utilizzo di antidoto
- Ripresa della terapia anticoagulante a sanguinamento risolto, sulla base del profilo di rischio e del tipo di tumore.
- Valutare indicazioni a chiusura auricolare sn

### **4) Cancro attivo, FA e CAD**

- Valutazione multidisciplinare

## 4.5 Conclusioni

- 1 - Il management della terapia antitrombotica per la prevenzione dello stroke nei pazienti oncologici con FA è particolarmente difficoltoso
- 2 - Assenza di vere Linee Guida dovuta all'esclusione dei pazienti con cancro attivo dai trials registrativi
- 3 - Occorre che cardiologi ed onco-ematologi collaborino tra di loro per individuare il miglior trattamento per ogni contesto clinico
- 4 - Sono indispensabili trials clinici specifici su questo tipo di problema
- 5 - Con i dati attualmente disponibili dagli studi osservazionali, i DOACS sembrano comunque essere una scelta sicura per questo gruppo di pazienti.



## 5. BIBLIOGRAFIA

Khorana A, Nobile S, Lee Y, Soff G, Meyer G, O' Connel C, Carrier M. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: Guidance from the SSC of the ISTH. *J of thromb and Haemost* 2018, 16:1891-1894;

Imberti D. Cimminiello C, Di Nisio M, Marietta M, Polo Friz H, Ageno W. Antithrombotic therapy for venous Thromboembolism in patients with cancer: Exepert Guidance Expert Opinion on pharmacotherapy 2018, Vol 19 n 11: 1177-1185;

M. Mandala, A. Falanga & F. Roila Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi85–vi92, 2011;

Linee guida AIOM versione 2018 Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi;

D. Farge et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016; 17: e452–66;

Lee A.Y, Peterson E. Tratment of cancer associated Thrombosis, *Blood*. 2013;122(14):2310-2317

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation  
(<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136> o <http://www.amge.it/guida-pratica-esc-2018-della-ehra-per-lutilizzo-dei-nao-nella-f-a/>) *European Heart Journal* (2018) 00, 1–64;

Cancer Asscoiated Venous Thromboembolic disease NCCN Guidelines 2018;

Leader et al Antithrombotic medication in cancer-associated Thrombocytopenia: current evidence and knowledge gaps. *Critical Reviews in oncology/hematology* (2018) 76-88;

2019 ESC GUIDELINES for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Respiartory Society (ERS);

Nigel S. Key, MB, CHB, kari Bohlke, ScD; Anna Falanga , MD Venous Thromboembolism Prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary *Journal of Oncology Practice* 2019 September;

Schede tecniche dei farmaci.



<b>PADUA PREDICTION SCORE</b>	
<b>FATTORE DI RISCHIO</b>	<b>PUNTEGGIO</b>
Carcinoma attivo	3
Precedente TEV (ad esclusione delle trombosi venose superficiali)	3
Ridotta mobilità	3
Condizione trombofilica nota	3
Trauma e/o chirurgia recente ( $\leq 1$ mese)	2
Età avanzata ( $\geq 70$ anni)	1
Insufficienza cardiaca e/o respiratoria	1
Infarto miocardico acuto o ictus ischemico	1
Infezione acuta e/o malattia reumatologica	1
Obesità (BMI $\geq 30$ )	1
Tattamento ormonale in atto	1
<b>SCORE TOTALE</b>	<b>&lt;4 basso rischio di TEV</b> <b><math>\geq 4</math> alto rischio di TEV</b>

### Tabella relativa alle interazioni farmacologiche

	Via <sup>142</sup>	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>P-gp substrate</b>		<b>Yes</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>
<b>CYP3A4 substrate</b>		<b>No</b>	<b>Yes (≈25%)</b>	<b>No (&lt;4%)</b>	<b>Yes (≈18%)</b>
<b>Antimitotic agents</b>					
Paclitaxel	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinblastine	Strong P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition				
Docetaxel, Vincristine	Mild CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinorelbine	Mild CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
<b>Antimetabolites</b>					
Metotrexate	P-gp competition; no relevant interaction anticipated				
Pemetrexed, Purine analogs, Pyrimidine analogs	No relevant interaction anticipated				
<b>Topoisomerase inhibitors</b>					
Topotecan	No relevant interaction anticipated				
Irinotecan	CYP3A4/P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Etoposide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
<b>Anthracyclines/Anthracenediones</b>					
Doxorubicin	Strong P-gp induction, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Idarubicin	Mild CYP3A4 inhibition; P-gp competition				

Daunorubicin	P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Mitoxantrone	No relevant interaction anticipated				
<b>Alkylating agents</b>					
Ifosfamide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				
Ciclophosphamide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				
Lomustine	Mild CYP3A4 inhibition				
Busulfan	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Bendamustine	P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Chlorambucil, Melphalan, Carmustine, Procarbazine, Dacarbazine, Temozolomide	No relevant interaction anticipated				
<b>Platinum-based agents</b>					
Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin	No relevant interaction anticipated				
<b>Intercalating agents</b>					
Bleomycin, Dactinomycin	No relevant interaction anticipated				
Mitomycin C	No relevant interaction anticipated				
<b>Tyrosine kinase inhibitors</b>					
Imatinib, Crizotinib	Strong P-gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Nilotinib, Lapatinib	Moderate-to-strong P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Vemurafenib	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				

Dasatinib	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Vandetanib, Sunitinib	Strong P-gp induction; CYP3A4 competition				
Erlotinib, Gefitinib	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
<b>Monoclonal antibodies</b>					
Brentuximab	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Rituximab, Alemtuzumab, Cetuximab, Trastuzumab, Bevacizumab	No relevant interaction assumed				
<b>Hormonal agents</b>					
Abiraterone	Moderate CYP3A4 inhibition, strong P-gp inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Enzalutamide	Strong CYP3A4 induc- tion, strong P-gp inhibi- tion; CYP3A4/P-gp competition				
Bicalutamide	Moderate CYP3A4 inhibition				
Tamoxifen	Strong P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				
Anastrozole	Mild CYP3A4 inhibition				
Flutamide	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Letrozole, Fulvestrant	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Raloxifene, Leuprolide, Mitotane	No relevant interaction anticipated				
<b>Immune-modulating agents</b>					
Cyclosporine	Strong-to-moderate P- gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition	SmPC	SmPC	+73% <sup>143</sup>	

Dexamethasone	Strong CYP3A4/P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition	Marrone			
Tacrolimus	Strong-to-moderate P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition	Rosso	Arancio		
Prednisone	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4 competition	Bianco		Bianco	
Temsirolimus, Sirolimus	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition	Bianco		Giallo	
Everolimus	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated	Bianco			

Legenda per interpretazione dei colori in tabella :

**Bianco:** non interazioni rilevanti

**Giallo chiaro:** attenzione in caso di più farmaci o in presenza di  $>_2$  fattori di rischio emorragico.

**Giallo:** considerare aggiustamento di dose o altro NOAC se sono presenti 2 o più interazioni gialle

**Arancio:** considerare aggiustamento di dose o altro NOAC

**Rosso:** non raccomandato

**Marrone:** Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.

**Tabella relative ai fattori di rischio emorragico per la terapia anticoagulante protratta oltre 3 mesi:**

Età > 75 anni

Precedente emorragia

Neoplasia

Neoplasia metastatica

Insufficienza renale

Insufficienza epatica

Piastrinopenia

Pregresso Ictus

Diabete

Anemia

Terapia antiaggregante

Scarso controllo dell'anticoagulazione

Comorbidità

Recente chirurgia

Frequenti cadute

Abuso di Alcool

**Se presente nessuno di questi fattori basso rischio emorragico (0.8% anno)**

**Se presente 1 fattore, rischio emorragico intermedio (1.6 % anno)**

**Se presenti 2 o più fattori, rischio emorragico alto (6.5% anno)**