PROFILASSI E TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO E LINFOMI

A cura di:

Alessandro Morotti, Maria Pagliaro, Roberto Santi,
Antonella Vaccarino, Federica Valeri

Approvato dal Gruppo di Studio sui Linfomi

Formatori: Lorella Orsucci, Umberto Vitolo

Partecipanti:

Fabio Ardizzone, Sara Bartoncini, Debora Beldì, Luciana Bergui, Alberto Biggi, Carola Boccomini, Giovanna Bonenti, Margherita Bonferroni, Barbara Botto, Giovanni Cametti, Silvia Campana, Daniele Caracciolo, Claudia Castellino, Federica Cavallo, Annalisa Chiappella, Chiara Ciochetto, Giorgio Ciravegna, Angelina Cistaro, Annarita Conconi, Marta Coscia, Alessandra Cuttica, Simone Ferrero, Roberto Freilone, Daniela Gottardi, Marco Ladetto, Angela Lorenzi, Monia Marchetti, Massimo Massaia, Giorgia Maria Matta, Alessandro Morotti, Luca Nassi, Paolo Nicoli, Maria Pagliaro, Guido Eugenio Parvis, Massimo Pini, Antonio Ramponi, Manuela Racca, Alessia Reali, Delia Rota Scalabrini, Antonia Salatino, Silvia Stefani, Mirella Subrizio, Anna Tolomeo, Candida Vitale, Federico Vittone, Manuela Zanni, Francesca Zenerino

1. SCOPO

Profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti con linfomi.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

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

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

3.1.1 PROFILASSI ANTITROMBOTICA

- Nei pazienti con malattia linfoproliferativa la profilassi antitrombotica non è raccomandata di routine.

E' necessario valutare il profilo di rischio nel singolo paziente. Il rischio di tromboembolismo venoso deve essere definito alla diagnosi e valutato in relazione al contesto (inpatient, outpatient).

- La profilassi tromboembolica è raccomandata in pazienti con Linfoma diffuso a grandi cellule e KS ≥3 (7% di eventi tromboembolici) nei primi 3-6 mesi di trattamento.
- La profilassi tromboembolica va valutata in pazienti con Linfoma diffuso a grandi cellule con KS ≥ 2 se presenti altre condizioni di rischio legate al paziente (pregressa TVP/TEP, età, trombofilia maggiore nota *vedi tabella* /oppure nessuna menzione di trombofilia, allettamento).
- Nei pazienti ospedalizzati la profilassi è fortemente raccomandata in presenza di condizioni acute internistiche. L'indicazione va valutata utilizzando PPD (≥4 rischio elevato).
- Nei pazienti con linfoma cerebrale e mediastinico la profilassi tromboembolica va effettuata routinariamente con EBPM 4000 UI/die.
- La profilassi tromboembolica non è raccomandata nei portatori di CVC (se l'unico fattore di rischio è il CVC).

3.1.2 Farmaci e dosaggi

- Non è raccomandato l'uso dei DOAC.
- Nadroparina calcica (Seleparina®; Fraxiparina®) 0.4 ml sc una volta al giorno (peso corporeo 50-100 Kg). Prescrivibile in 648 con dispensazione da parte della farmacia ospedaliera per pazienti con Khorana score >3. Prescrivibile con PT off label per i pazienti con Khorana score<3.
- Enoxaparina sodica (Clexane®) 4000 U.I. antiXa (0.4 ml) sc una volta al giorno.
- Fondaparinux (Arixtra®) 2.5 mg sc una volta al giorno.

Aggiustamenti di dose in caso di alterazione della funzionalità renale:

Nadroparina calcica (Seleparina®; Fraxiparina®):

Clearance della creatinina	***Dose***
≥50 ml/min	non è necessaria una riduzione di dose
≥30 e <50 ml/min	ridurre la dose in misura variabile dal 25% al 33%
<30 ml/min	Controindicata

Enoxaparina sodica (Clexane®):

Clearance della creatinina	***Dose***
15-30 ml/min	2000 U.I. (0.2 ml) sc una volta al giorno
<15 ml/min	l'utilizzo non è raccomandato

Fondaparinux (Arixtra®):

Clearance della creatinina	***Dose***
>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

E' consigliabile un controllo delle piastrine dopo i primi 7-14 giorni di trattamento.

Ove possibile valutare anche attività anti Xa (prelievo da effettuare dopo 4 ore dalla somministrazione di eparina).

3.1.3 Controindicazioni alla profilassi

- piastrinopenia severa (< 50.000 mmc)
- storia di diatesi emorragica mucosa
- presenza di coagulopatia (PT >1.5 INR, aPTT >1.5 R).

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. Nei pazienti con Linfoma diffuso a grandi cellule 3-6 mesi dall'inizio del trattamento chemioterapico. Opportuno rivalutare il paziente dopo 3 mesi per eventuale indicazione a proseguire, ove possibile in appoggio c/o il Centro Emostasi.

3.2 TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

I regimi di trattamento includono singolo farmaco o regimi di combinazione. 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 (primi 30 giorni)

- È raccomandato l'impiego di EBPM o Fondaparinux sc.
- Può essere considerato l'utilizzo di Edoxaban* o Rivaroxaban* con l'esclusione dei pazienti affetti da neoplasie del tubo digerente * *prescrizione su piano terapeutico AIFA.*

- Trombolisi: da valutarsi solo nei casi in cui vi è pericolo per la vita del paziente considerando il rischio di sanguinamento.
- Filtro cavale: il posizionamento di un filtro cavale può essere preso in considerazione 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 Dosaggi

- Fondaparinux (Arixtra®) 7.5 mg sc una volta al giorno, fondaparinux (considerare dosi diverse se peso<50 kg: 5mg/die, peso >100 kg 10 mg/die).
- Enoxaparina sodica (Clexane®) 100 U.I. antiXa/kg sc ogni 12 ore.
- Parnaparina sodica (Fluxum®) 100 U.I. antiXa /kg sc ogni 12 h.
- Nadroparina calcica (Seleparina®; Fraxiparina®) 100 U.I. antiXa /kg sc ogni 12 ore.
- Rivaroxaban (Xarelto®) 15 mg per 2/die per 3 settimane poi 20 mg/die sempre a stomaco pieno.
- Edoxaban (Lixiana®) 60 mg per os una volta al giorno (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). Il trattamento con edoxaban deve essere preceduto da 7 giorni di terapia con EBPM.

Aggiustamenti di dose in caso di alterazione della funzionalità renale:

Fondaparinux (Arixtra®):

Clearance della creatinina	***Dose***
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

Enoxaparina sodica (Clexane®):

Clearance della creatinina	***Dose***
<80 e >30 ml/min	non necessari adeguamenti di dose; tuttavia è consigliabile un attento monitoraggio clinico
15-30 ml/min	100 U.I. antiXa/Kg sc una volta al giorno
<15 ml/min	l'utilizzo non è raccomandato

Nadroparina calcica (Seleparina®; Fraxiparina®; Seledie®; Fraxodi®):

Clearance della creatinina	***Dose***
≥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	controindicata

In caso di clearance <30 ml/min valutare utilizzo di eparina calcica. 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 Coumadin INR 2-3.
- 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.

3.2.4 Sospensione del trattamento per manovre invasive

- EBPM, Fondaparinux , Edoxaban e Rivaroxaban possono essere sospesi 24 ore prima della procedura (se funzione renale ed eGFR normale).
- Per la ripresa della terapia fare riferimento alle linee guida intraziendali per la gestione degli anticoagulanti nel perioperatorio.

3.3 TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI DA CVC

- Consigliabile 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 giorni dall'inizio della terapia con EBPM.

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

- Le TEP/TVP riscontrate effettuando TC/RM di follow-up vanno trattate con lo stesso schema di trattamento delle TVP/TEP.

3.5 TROMBOFLEBITI SUPERFICIALI

- È indicato trattamento con Fondaparinux (Arixtra®) da 2.5 mg per 35 giorni.
- In caso di tromboflebiti recidivanti (s. di Trousseau) nonostante adeguato trattamento valutare la terapia anticoagulante a pieno dosaggio. In questo caso i dOAC sono off label.

3.6 TUMORI CEREBRALI

- I linfomi cerebrali non costituiscono di per sé una controindicazione assoluta al trattamento anticoagulante in caso di TEV (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-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 dosi dimezzate. TAO controindicata.
- Plt<25000 mmc: STOP anche EBPM.
- La profilassi può essere utilizzata se PLT 50.000, altrimenti la decisione va individualizzata.

3.8 TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA TROMBOTICA IN CORSO DI TERAPIA ANTICOAGULANTE:

A) 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.

B) paziente in EBPM / fondaparinux:

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

C) paziente in DOAC: passaggio a EBPM.

3.9 Controindicazioni ASSOLUTE a TERAPIA ANTICOAGULANTE:

- sanguinamento SNC in atto o recente;
- sanguinamento maggiore attivo.

Controindicazioni RELATIVE a TERAPIA ANTICOAGULANTE:

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

4. DOCUMENTAZIONE (Bibliografia)

- 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 2016 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;
- Schede tecniche dei farmaci;
- Santi et al, Khorana score and histotype predicts the incidence of early venous thromboembolism in non Hodgkin lymphomas Thromb Haemost 2017;
- Lee A.Y, Peterson E. Tratment of cancer associated Thrombosis, Blood. 2013;122(14):2310-2317;

- 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 19n 11: 1177-1185;
- 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) 00, 1–64 doi:10.1093/eurheartj/ehy136;
- NCCN update 2018.