



All'incontro del gruppo di studio sulla **valutazione cardiovascolare in pazienti con tumore** tenutosi in data **12 giugno 2018** erano presenti i professionisti rappresentanti le seguenti Aziende:

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

A.O.U. San Luigi Gonzaga Orbassano

A.O. SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria

A.O. Mauriziano

ASL Biella

ASL CN 1

ASL Città di Torino

IRCCS Candiolo

Humanitas Gradenigo

Ospedale Cottolengo

La riunione odierna è stata finalizzata a fare il punto su **PROFILASSI E TRATTAMENTO DELLA TEV E SOSPENSIONE DELLA AVK NEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI**.

Le **Dr.^{sse} Vaccarino e Beggato** portano alla discussione il documento approntato per condivisione e pubblicazione come raccomandazione di Rete.

Introduzione

Rispetto alla popolazione generale, il paziente oncoematologico presenta un rischio sei volte superiore di incorrere in un episodio di TEV, con conseguente riduzione significativa della sopravvivenza. In particolare, questo rischio risulta essere più elevato in alcune categorie di pazienti neoplastici **con fattori di rischio correlati** a:

- ✓ *Tipo di neoplasia.* Sono maggiormente a rischio di TEV i soggetti affetti da tumori cerebrali; adenocarcinoma dello stomaco e del pancreas; carcinoma del polmone, colon, prostata, ovaio, reni e tumori ematologici.
- ✓ *Tipo di trattamento farmacologico.* I seguenti farmaci possono incrementare il rischio di TEV: tamoxifene; inibitori delle aromatasi (anastrozolo, letrozolo, examestan); inibitori dell'angiogenesi (bevacizumab); talidomide o lenalidomide (soprattutto quando associati a chemioterapia o ad alte dosi di desametasone).
- ✓ *Presenza di un catetere venoso centrale* (per il possibile sviluppo di TVP agli arti superiori) [2].

Le linee guida ACCP ed AIOM, nei Pazienti oncoematologici non ricoverati **ad elevato rischio di TEV** e con basso rischio di sanguinamento, suggeriscono una **profilassi primaria a lungo termine con ENF/EBPM** con Grado 2B, senza indicazione del tipo di eparina da impiegare. In soggetti senza fattori di rischio le linee guida non raccomandano un trattamento profilattico né con eparine (Grado 2B) né con AVK.



Nel **trattamento della TVP** viene sempre suggerito l'impiego per **almeno 3 mesi** di una **EBPM** rispetto a un AVK (Grado 2B) oppure, come seconda scelta, l'uso di un AVK rispetto ad un NAO (Grado 2B).

Nel **trattamento dell'Embolia Polmonare** suggeriscono come prima scelta l'impiego di EBPM per oltre 3 mesi rispetto ad un AVK (Grado 2B) o, in alternativa, di un AVK rispetto ad un NAO per il trattamento dell'EP (Grado 2C).

Le linee guida AIOM, nei pazienti oncologici con TEV, raccomandano l'utilizzo della profilassi secondaria con EBPM poiché riducono il rischio di recidive senza aumentare gli episodi di sanguinamento rispetto ai dicumarinici. La profilassi va considerata per almeno 3-6 mesi. Nei pazienti con malattia attiva va considerata la profilassi a lungo termine. La profilassi I invece è da considerare solo per i pazienti ad elevato rischio di TEV [5].

Da settembre 2016 tutte le EBPM sono inserite nell'ambito della Legge 648/96 nell'elenco dei "farmaci con uso consolidato in oncologia negli adulti" (Allegato 1) e, pertanto, erogabile esclusivamente attraverso le farmacie ospedaliere per la seguente indicazione: "**Profilassi delle TVP in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KORANA SCORE > 3); [con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo]**".

Resta tuttavia ancora aperta la questione in merito alla **rimborsabilità** delle EBPM nel **trattamento del TEV** e per i pazienti che non possono utilizzare un anti-vitamina K (AVK) a causa delle interazioni con le terapia oncoematologica.

Uno dei fattori ancora da considerare, anche se rappresenta una condizione rara, è la sindrome clinico-patologica pro trombotica (HIT), che insorge dopo somministrazione ripetuta di eparine (ENF/EBPM), tipicamente tra la 7 a e la 14 a giornata di trattamento, caratterizzata da una caduta improvvisa ed inspiegata della conta piastrinica (piastrinopenia) e da manifestazioni trombotiche venose e/o arteriose, lesioni cutanee nel sito di iniezione, causata dalla produzione di anticorpi diretti contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4 (patogenesi immunologica) che determinano una attivazione sistemica dell'aggregazione piastrinica.

In questo caso ai pazienti può essere somministrato il **Fondaparinux** in quanto presenta un rischio di HIT quasi nullo.

Indicazioni registrative EBPM (generale)

- ✓ Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica;
- ✓ Profilassi delle TVP in paziente medico a rischio aumentato;
- ✓ Trattamento delle trombosi venose profonde;
- ✓ Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi;
- ✓ Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q;



Indicazioni registrative per fondaparinux

- ✓ Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca;
- ✓ Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali;
- ✓ Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute;
- ✓ Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato;
- ✓ Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione;
- ✓ Trattamento di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante.

Indicazioni in 648/96 EBPM

- ✓ Profilassi delle TVP in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KORANA SCORE > 3).

Si ricorda che i pazienti in 648/96 devono prendere il farmaco presso la loro ASL di residenza.

Il GdL condivide, quindi, le proposte per indicazioni "off-label" EBPM e fondaparinux da sottoporre all'esame dell'Assessorato della Regione

- ✓ Trattamento del TEV in pazienti oncoematologici (1-3 mesi rivalutabili);
- ✓ Trattamento della Fibrillazione Atriale (FA) in pazienti oncoematologici (fino a quando non può essere reintrodotta una anti-vitamina K (AVK))/DOACS.
- ✓ *Profilassi delle TVP in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KORANA SCORE < 3) per fondaparinux*

Il medico proscrittore si assumerà la responsabilità del trattamento compilando il modulo di richiesta OFF-LABEL e acquisirà il consenso informato del paziente, dal quale risulti che il paziente è consapevole degli aspetti relativi alla mancata valutazione del farmaco da parte del ministero della salute sotto il profilo di sicurezza, qualità ed efficacia.

SCHEMI TERAPIA

Profilassi TVP (legge 648/96)

- *Profilassi in pazienti oncologici a rischio aumentato di TVP*

Utilizzo delle EBPM nel dosaggio utilizzato per la profilassi per pazienti ad alto rischio TVP

Schema EBPM per pz con normofunzionalità renale								
Parnaparina			Enoxaparina*			Nadroparina**		
4.250 UI	0,4 ml	1 die	4.000 UI	0,4 ml	1 die	3.800 UI	0,4 ml	1 die

* da utilizzare in casi “specifici” ** per continuità terapeutica

- *Profilassi Secondaria: durata del trattamento fino a 6 mesi*

Secondo le linee guida Aiom si applica una riduzione rispetto al dosaggio del trattamento della TVP del 70%.

Peso pz in Kg	Schema EBPM per pz con normofunzionalità renale								
	Parnaparina			Enoxaparina*			Nadroparina**		
< 50	3.200 UI	0,3 ml	2 die	2.000 UI	0,2 ml	2 die	2.850 UI	0,3 ml	2 die
50-69	4.250 UI	0,4 ml	2 die	4.000 UI	0,4 ml	2 die	3.800 UI	0,4 ml	2 die
70-89	6.400 UI	0,6 ml	2 die	6.000 UI	0,6 ml	2 die	11.400	0,6 ml	1 die
							UI***		
90-110	8.500 UI	0,8 ml	2 die	8.000 UI	0,8 ml	2 die	15.200	0,8 ml	1 die
							UI***		
> 110	/	/	/	10.000	1 ml	2 die	9.500 UI	1 ml	2 die
				UI					

* da utilizzare in casi “specifici”

** *Nadroparina tenuta solo per i pazienti onco ematologici*

****Seledie* ®

Trattamento TEV in pazienti Oncoematologici (OFF-LABEL):

Durata della terapia fino a 3 mesi, rivalutabile.

Peso pz in Kg	Schema EBPM per pz con normofunzionalità renale								
	Parnaparina			Enoxaparina* 100 U.I. aXa/kg			Nadroparina** 92,7 U.I. antiXa/kg		
< 50	4.250 UI	0,4 ml	2 die	4.000 UI	0,4 ml	2 die	3.800 UI	0,4 ml	2 die
50-69	6.400 UI	0,6 ml	2 die	6.000 UI	0,6 ml	2 die	11.400 UI*	0,6 ml	1 die
70-89	8.500 UI	0,8 ml	2 die	8.000 UI	0,8 ml	2 die	15.200 UI*	0,8 ml	1 die
90-110	/	/	/	10.000 UI	1 ml	2 die	9.500 UI	1 ml	2 die
> 100	---	---	---	---	---	---	---	---	---

* da utilizzare in casi "specifici" ** Nadroparina tenuta solo per i pazienti onco ematologici

***Seledie ®

Pazienti intolleranti alle EBPM (OFF-LABEL)

- Profilassi per rischio aumentato di TVP (OFF LABEL):

Fondaparinux			
Normofunzionalità renale	2,5 mg	0,5 ml	1 die
clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min	1,5 mg	0,3 ml	1 die

- Profilassi Secondaria

Va ridotto del 70????

Peso pz in Kg	Fondaparinux		
< 50	5 mg	0,4 ml	1 die
50-100	7,5 mg	0,6 ml	1 die
> 100	10 mg	0,8 ml	1 die

- Trattamento TEV in pazienti Oncoematologici (OFF LABEL):

Peso pz in Kg	Fondaparinux		
< 50	5 mg	0,4 ml	1 die
50-100	7,5 mg	0,6 ml	1 die
> 100	10 mg	0,8 ml	1 die



UTILIZZO DEI DOAC

Alla luce dei recenti studi (HoKusai VTE Cancer Trial per l'**Edoxaban** e Select-d per il **Rivaroxaban**) che hanno dimostrato una non inferiorità rispetto alla dalteparina s.c. riguardo alle recidive di tromboembolismo venoso e sanguinamenti maggiori, si può pensare di utilizzare questi nuovi anticoagulanti orali in alternativa all'eparina frazionata.

Tali farmaci andrebbero evitati nei Pts con tumori del tratto gastroenterico, nei quali è stata dimostrata una maggior quota di sanguinamenti rispetto alla dalteparina.

Sarà cura della segreteria alcuni giorni prima del prossimo incontro, previsto in data **03 luglio 2018, inviare una comunicazione con conferma del luogo e dell'OdG.**