

# **CARDIOPATIE E NSCLC: LINEE GUIDA, EVIDENZE SCIENTIFICHE E NOVITÀ NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE**

- ANTONELLA FAVA
- S.C. CARDIOLOGIA UNIVERSITARIA
- CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA
- TORINO

# CARDIOPATIA E NSCLC: SCENARI CLINICI

- FIBRILLAZIONE ATRIALE
- PROCEDURE: CHIRURGIA, BIOPSIE,  
CATETERI
- CARDIOPATIA ISCHEMICA

# FIBRILLAZIONE ATRIALE

## CLASSIFICAZIONE

1. FA DI PRIMA DIAGNOSI
2. FA PAROSSISTICA (< 48 h)
3. FA PERSISTENTE (> 7 gg : CV)
4. FA PERMANENTE (no CV, rate control)
5. FA SILENTE ASINTOMATICA

# Rischio Tromboembolico - scala CHA(2)DS(2)-VASc

Lettere (acronimo)	Fattori di rischio tromboembolico	Punteggio
<b>C</b>	<b>Insufficienza cardiaca congestizia</b> definita da una frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$	1
<b>H</b>	<b>Ipertensione arteriosa sistemica</b> per valori costantemente al di sopra di 140/90 mmHg o per ipertensione trattata	1
<b>A</b>	<b>Età <math>\geq 75</math> anni</b>	2
<b>D</b>	<b>Diabete mellito</b>	1
<b>S</b>	<b>Precedente ictus/TIA/TE</b>	2
<b>V</b>	<b>Malattia vascolare</b> si intende un precedente infarto del miocardio, o una malattia arteriosa periferica, o una placca aortica	1
<b>A</b>	<b>Età 65-74 anni</b>	1
<b>S</b>	<b>Sesso femminile</b>	1
	<b>Punteggio totale massimo</b>	10

Punteggio: 0=rischio tromboembolico basso; 1=rischio tromboembolico moderato/intermedio;  $\geq 2$ = rischio tromboembolico alto. TIA: attacco ischemico transitorio, TE: tromboembolismo

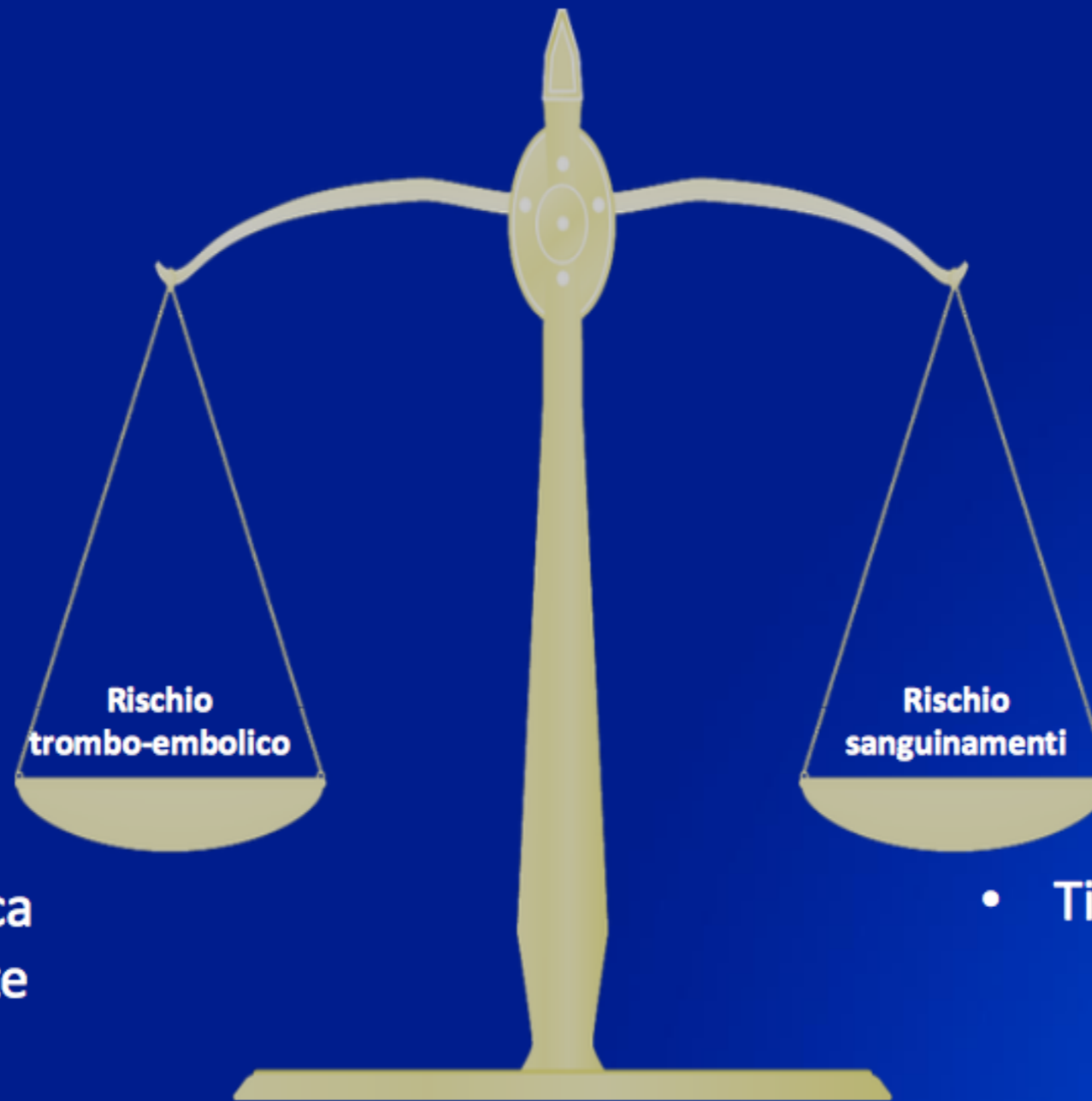
# Rischio Emorragico (punteggio HAS-BLED)

Lettere (acronimo)	Fattori di rischio emorragico	Punteggio
<b>H</b>	<b>I</b> pertensione sistolica $\geq 160$ mmHg	1
<b>A</b>	<b>F</b> unzione epatica e renale <b>a</b> normali quali qualsiasi malattia epatica cronica (es. cirrosi), squilibri biochimici epatici (es. bilirubina $>2x$ rispetto ai valori normali associata ad AST, ALT e ALP $>3x$ rispetto ai limiti normali), dialisi cronica, trapianto renale, creatinina sierica $\geq 200$ $\mu\text{mol/L}$	1 o 2*
<b>S</b>	<b>P</b> recedente ictus/TIA/TE	2
<b>B</b>	<b>S</b> anguinamento che richiede ospedalizzazione o una trasfusione o che causa una diminuzione di Hb $>2$ g/L	1
<b>L</b>	<b>I</b> NR labile con tempo medio trascorso nel range terapeutico $<60\%$	1
<b>E</b>	<b>E</b> tà $>65$ anni	1
<b>D</b>	<b>F</b> armaci e <b>a</b> lcool ovvero assunzione di antiplastrinici o FANS e/o abuso di alcool	1 o 2*

\*1 punto se presente un fattore di rischio, 2 punti se presenti entrambi i fattori di rischio.

Punteggio: 0-2=rischio emorragico basso;  $\geq 3$ =rischio emorragico alto. TIA: attacco ischemico transitorio, TE: tromboembolismo

# Terapia anticoagulante: indicazioni cardiologiche



Storia clinica  
del paziente

- Tipologia di intervento

# La Terapia Anticoagulante Orale

(Warfarin e Acenocumarolo)



**Sintrom 4 mg**

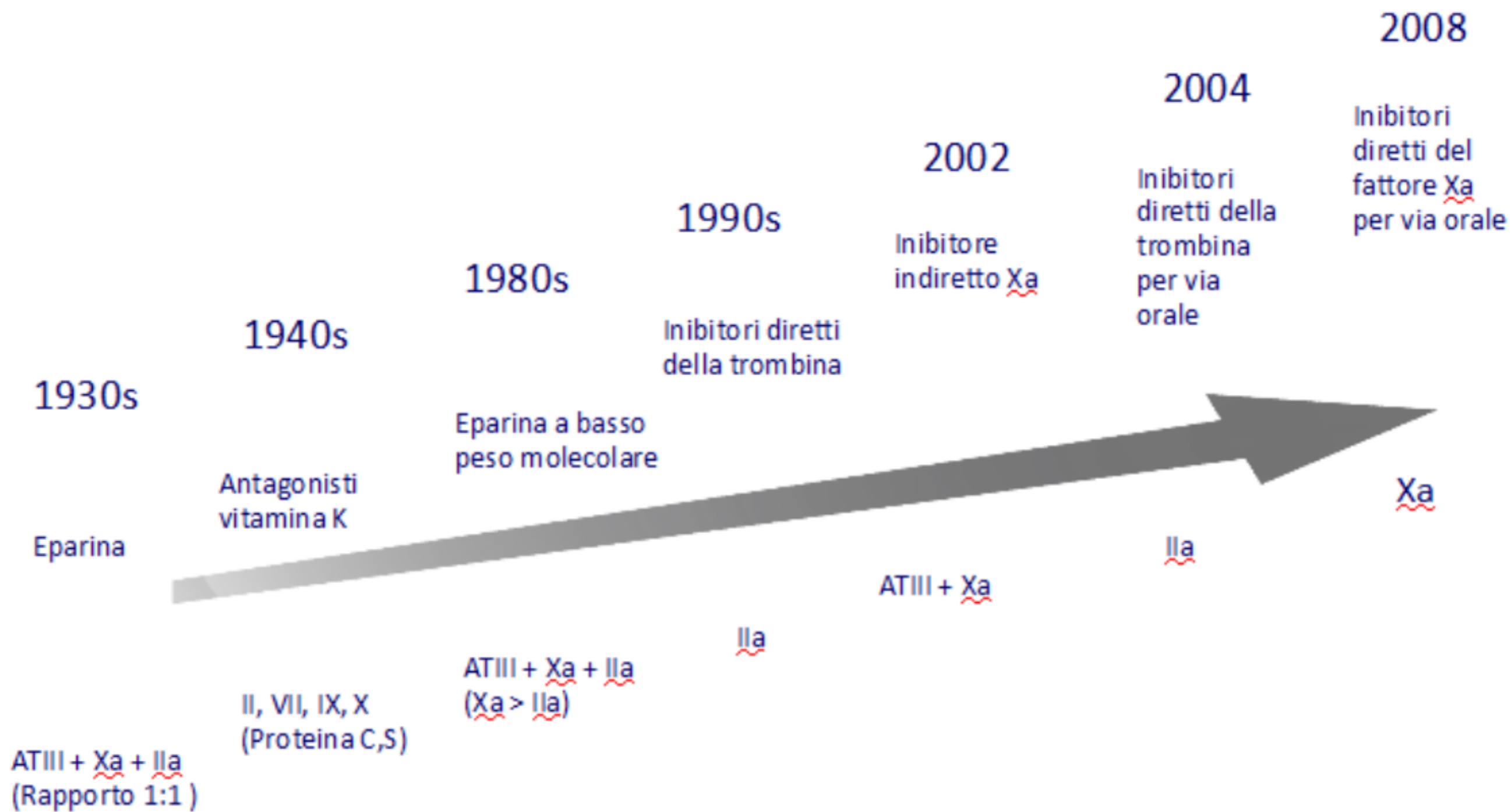
Acenocumarol

comprimidos

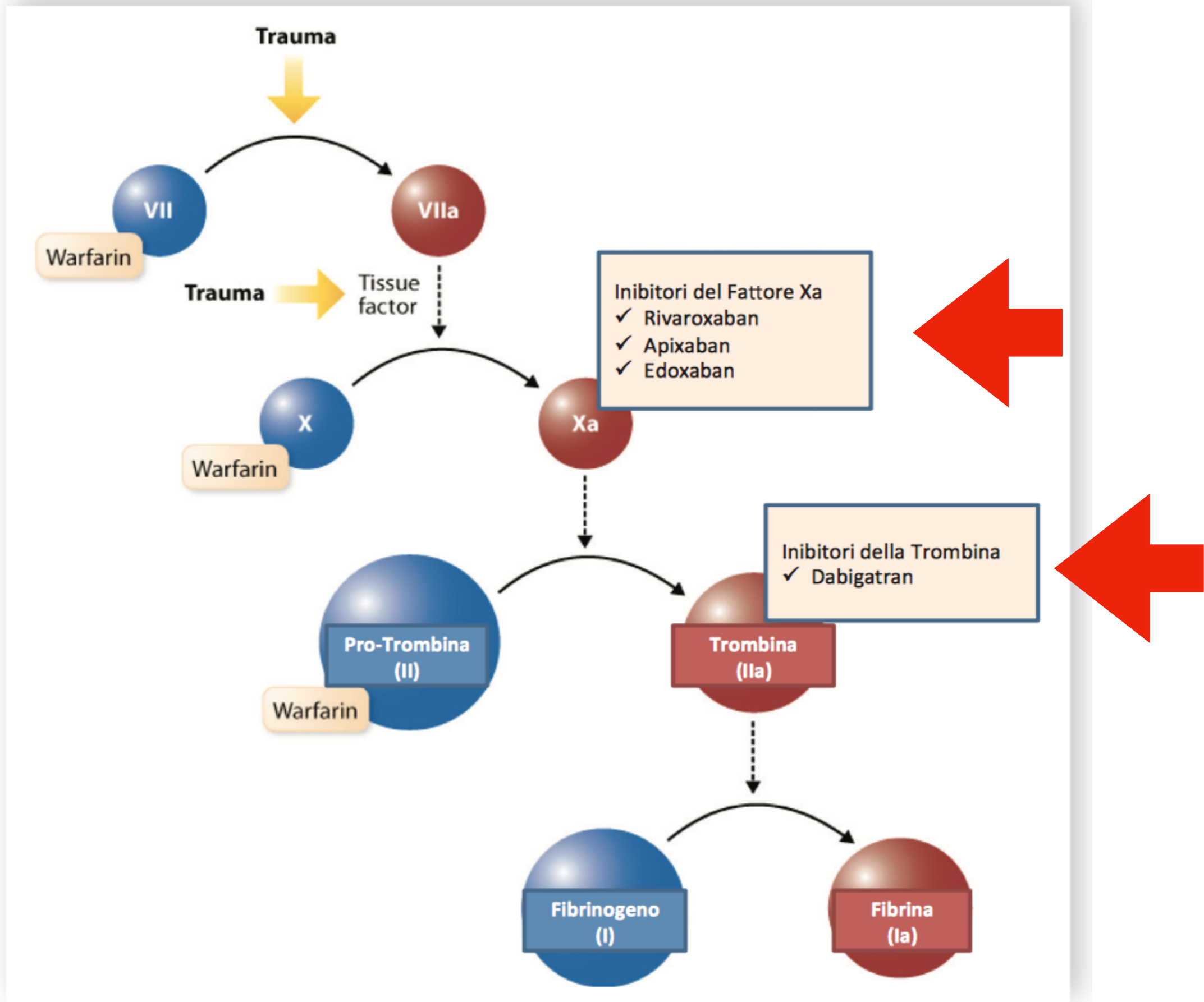
Via oral

**Geigy**

# Evoluzione dei farmaci anticoagulanti







# **FARMACI che provocano FIBRILLAZIONE ATRIALE**

Agenti alchilanti (cisplatino, ciclofosfamide, ifosfamide melfalan), antracicline, antimetaboliti (capecitabina, 5-FU, gemcitabina), IL-2, interferoni, rituximab, romidepsin alchilanti, piccola molecola TKI (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), topoisomerasi II inibitori (amsacrina, etoposide), taxani, alcaloide della vinca.

# FIBRILLAZIONE ATRIALE CORRELATA AL CANCRO

Valutare il rischio di sanguinamento:  
caratteristiche correlate al cancro ad alto rischio di sanguinamento\*, punteggio HAS-BLED  
Valutare il rischio tromboembolico: punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Assenza di caratteristiche  
di alto rischio di sanguinamento

Caratteristiche di alto rischio di  
sanguinamento

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 e  
HAS-BLED < 3

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 o  
HAS-BLED ≥ 3

Nessuna terapia  
antitrombotica

Terapia  
antitrombotica

Terapia  
antitrombotica  
opzionale<sup>†</sup>

\*Tumore intracranico, neoplasie ematologiche con difetti della coagulazione, trombocitopenia indotta da terapia del cancro, grave malattia epatica metastatica, ecc. <sup>†</sup>La terapia antitrombotica può essere considerata ad alto rischio tromboembolico associato ad alcuni tipi di cancro (ad esempio, al pancreas, alle ovaie, del polmone, del fegato primario) o a terapie del cancro (ad esempio, cisplatino, gemcitabina, 5-fluorouracile, eritropoietina, fattori stimolanti colonie di granulociti)

# Position paper ANMCO: I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale: scenari clinici e prospettive future

Federico Nardi<sup>1</sup> (Coordinatore), Michele Massimo Gulizia<sup>2</sup> (Coordinatore), Furio Colivicchi<sup>3</sup> (Coordinatore),  
Maurizio Giuseppe Abrignani<sup>4</sup>, Stefania Angela Di Fusco<sup>3</sup>, Andrea Di Lenarda<sup>5</sup>, Giuseppe Di Tano<sup>6</sup>,  
Luigi Moschini<sup>6</sup>, Carmine Riccio<sup>7</sup>, Paolo Verdecchia<sup>8</sup>, Iolanda Enea<sup>9</sup>

<sup>1</sup>S.O.C. Cardiologia, Ospedale Castelli, Verbania

<sup>2</sup>U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

<sup>3</sup>U.O.C. Cardiologia-UTIC, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

<sup>4</sup>U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale Civile Sant'Antonio Abate, Erice (TP)

<sup>5</sup>S.C. Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste

<sup>6</sup>U.O. Cardiologia, Istituti Ospitalieri, Cremona

<sup>7</sup>Prevenzione e Riabilitazione Cardiopatico, A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

<sup>8</sup>Medicina Interna, Ospedale di Assisi, Assisi (PG)

<sup>9</sup>U.O.C. Medicina d'Urgenza, A.O.R.N. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta

*Revisori del Documento*

Riccardo Cappato, Giuseppe Di Pasquale, Marcello Disertori, Massimo Grimaldi,  
Antonio Raviele, Massimo Zoni Berisso

*Consensus Document Approval Faculty*  
in Appendice

It is now 4 years since the introduction of the new direct oral anticoagulants into clinical practice. Therefore, the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) has deemed necessary to update the previous position paper on the prevention of thromboembolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation, which was published in 2013. All available scientific evidence has been reviewed, focusing on data derived from both clinical trials and observational registries. In addition, all issues relevant to the practical clinical management of oral anticoagulation with the new direct inhibitors have been considered. Specific clinical pathways for optimal use of oral anticoagulation with the new directly acting agents are also developed and proposed for clinical implementation. Special attention is finally paid to the development of clinical algorithms for medium and long-term follow-up of patients treated with new oral direct anticoagulants.

**Key words.** Anticoagulation; Apixaban; Atrial fibrillation; Dabigatran; Edoxaban; Rivaroxaban.

**Tabella 9.** Controindicazioni relative e assolute a qualsiasi terapia anticoagulante.

**Controindicazioni assolute**

Gravidanza

Ipersensibilità documentata ad AVK/NAO

Emorragia maggiore in atto

Diatesi emorragica

Piastrinopenia grave ( $<30\ 000/\mu\text{l}$ )

**Controindicazioni relative**

Intervento chirurgico maggiore o trauma recenti

Tendenze emorragiche associate ad ulcerazioni attive o sanguinamento in atto del tratto gastrointestinale, genito-urinario e respiratorio

Emorragia cerebrovascolare

Aneurisma cerebrale

Aneurisma dissecante dell'aorta

Pericardite e versamento pericardico

Endocardite batterica in fase attiva

Anamnesi positiva per emorragia intracranica, intraoculare, spinale o retroperitoneale

# Limitazioni della terapia con VKA

Risposta imprevedibile

Finestra terapeutica ristretta (INR 2,0–3,0)

Azione a lenta insorgenza/cessazione

Monitoraggio routinario della coagulazione

La terapia VKA presenta parecchie limitazioni che la rendono difficile da usare nella pratica clinica

Numerose interazioni con il cibo

Numerose interazioni con i farmaci

Farmaco-resistenza

Frequenti aggiustamenti di dose

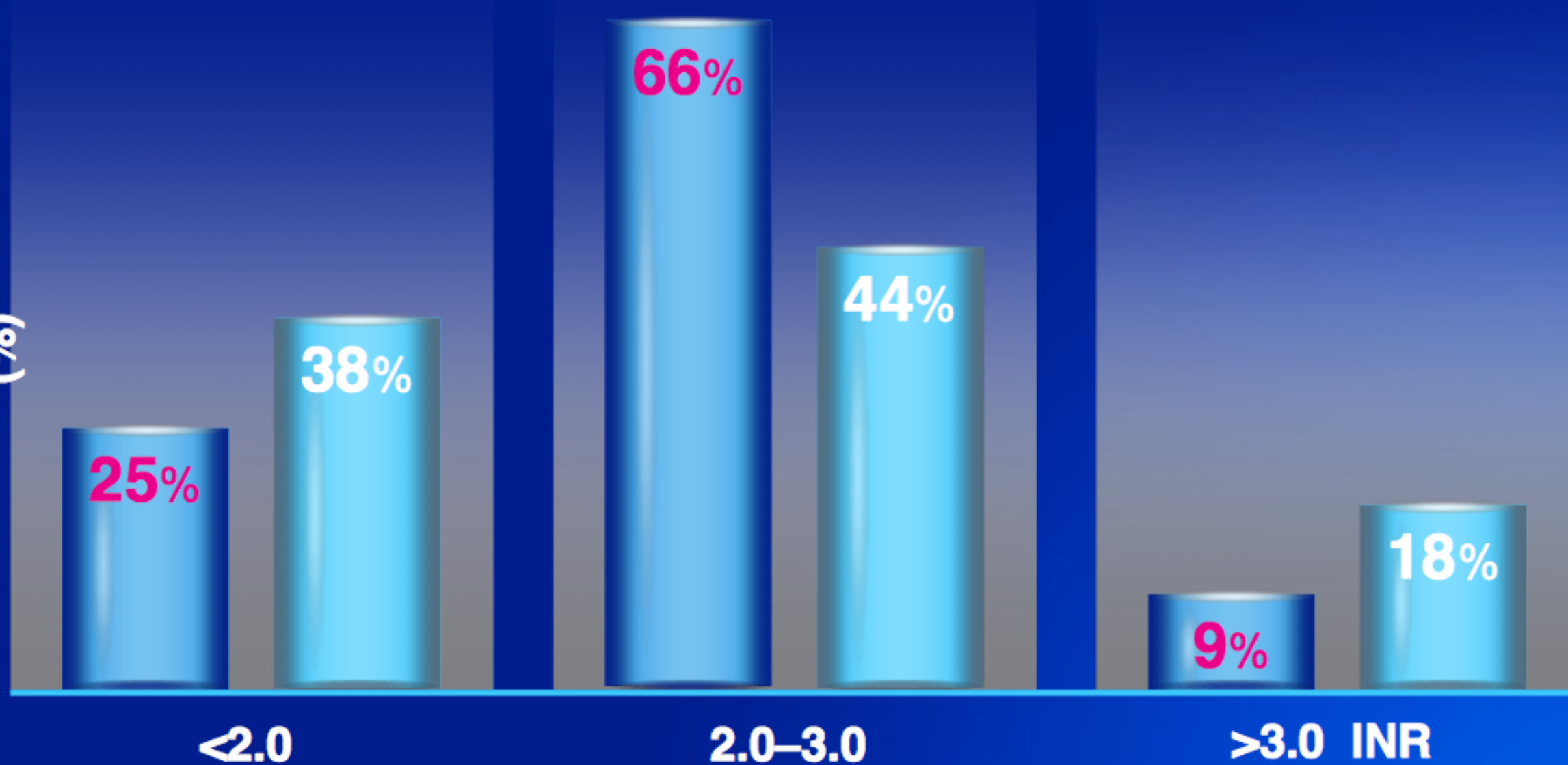


# Controllo dell'INR:

## Trials clinici vs pratica clinica (TTR)

■ Trial clinico<sup>1</sup>   ■ Pratica clinica<sup>2,3</sup>

Pazienti eleggibili a  
trattamento con warfarin  
(%)



INR = International Normalized Ratio ; TTR = Tempo in Range Terapeutico (INR 2.0-3.0).

1. Kalra L, et al. *Br Med J* 2000;320:1236-1239; \*Pooled data: fino a 83-71% nei singoli trials.

2. Samsa GP, et al. *Arch Int Med* 2000; 160:967-973. 3. Matchar DB, et al. *Am J Med* 2002; 113:42-51.

## Vantaggi dei NAO

- ✓ Efficacia almeno pari a warfarin;
- ✓ Sicurezza con ridotto N° di emorragie, soprattutto cerebrali;
- ✓ Predittività della risposta;
- ✓ Bassa incidenza e gravità degli effetti indesiderati;
- ✓ Dose fissa orale;
- ✓ Nessuna necessità di monitoraggio regolare della coagulazione;
- ✓ Basso potenziale di interazione con farmaci o alimenti;
- ✓ Rapida comparsa e scomparsa dell'effetto;
- ✓ Favorevole rapporto costo-efficacia.



# The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

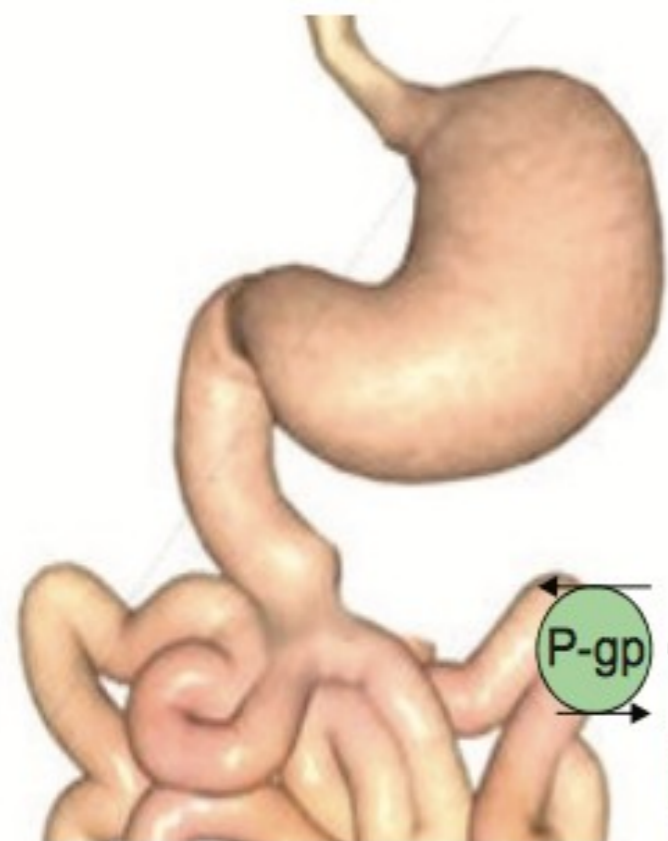
**Jan Steffel<sup>1\*</sup>, Peter Verhamme<sup>2</sup>, Tatjana S. Potpara<sup>3</sup>, Pierre Albaladejo<sup>4</sup>, Matthias Antz<sup>5</sup>, Lien Desteghe<sup>6</sup>, Karl Georg Haeusler<sup>7</sup>, Jonas Oldgren<sup>8</sup>, Holger Reinecke<sup>9</sup>, Vanessa Roldan-Schilling<sup>10</sup>, Nigel Rowell<sup>11</sup>, Peter Sinnaeve<sup>2</sup>, Ronan Collins<sup>12</sup>, A. John Camm<sup>13</sup>, and Hein Heidbüchel<sup>6,14</sup>**

**Advisors: Martin van Eickels, M.D. (Bayer Healthcare), Jutta Heinrich-Nols, M.D. (Boehringer Ingelheim), Markus Müller, M.D., Ph.D. (Pfizer), Wolfgang Zierhut M.D. (Daiichi-Sankyo) and Poushali Mukherjea, Ph.D. (Bristol-Myers Squibb)**

**Document reviewers (ESC scientific document group): Gregory YH Lip (EHRA Review Coordinator; UK, Denmark), Jeffrey Weitz (Canada), Laurent Fauchier (France), Deirdre Lane (UK), Giuseppe Boriani (Italy), Andreas Goette (Germany), Roberto Keegan (Argentina), Robert MacFadyen (Australia), Chern-En Chiang (Taiwan), Boyoung Joung (Korea), and Wataru Shimizu (Japan)**

<sup>1</sup>Department of Cardiology, University Heart Center Zurich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zurich, Switzerland; <sup>2</sup>Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Leuven, Belgium; <sup>3</sup>School of Medicine, Belgrade University, Belgrade, Serbia; <sup>4</sup>Grenoble-Alps University Hospital, Grenoble, France; <sup>5</sup>City Hospital Braunschweig, Braunschweig, Germany; <sup>6</sup>Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgium; <sup>7</sup>Center for Stroke Research Berlin and Department of Neurology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>8</sup>Uppsala Clinical Research Center and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; <sup>9</sup>Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Münster, Münster, Germany; <sup>10</sup>University of Murcia, Murcia, Spain; <sup>11</sup>Middlesbrough, UK; <sup>12</sup>Age-Related Health Care & Stroke-Service, Tallaght Hospital, Dublin Ireland; <sup>13</sup>Cardiology Clinical Academic Group, Molecular & Clinical Sciences Institute, St George's University, London, UK, and Imperial College; and <sup>14</sup>Antwerp University and University Hospital, Antwerp, Belgium

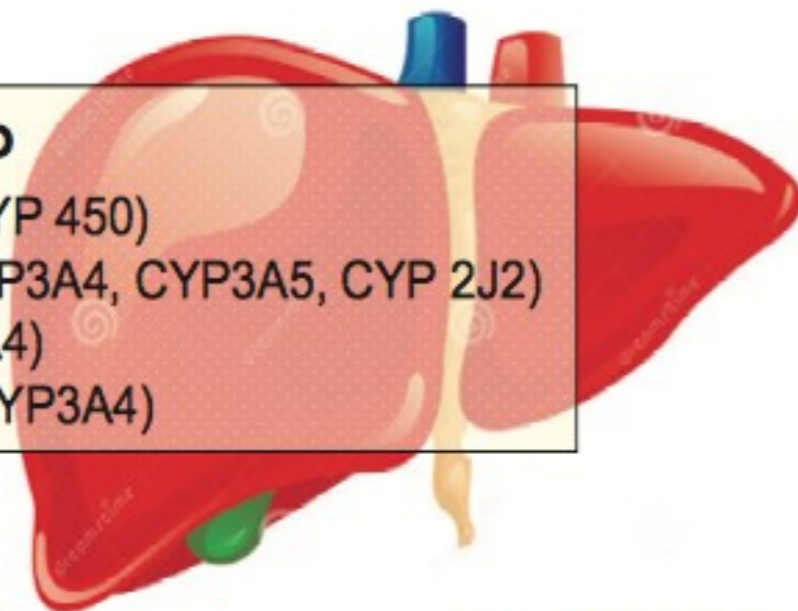
Condition	Eligibility for NOAC therapy
Mechanical prosthetic valve	Contraindicated
Moderate to severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin)	Contraindicated
Mild to moderate other native valvular disease (e.g., mild-moderate aortic stenosis or regurgitation, degenerative mitral regurgitation etc.)	Included in NOAC trials
Severe aortic stenosis	Limited data (excluded in RE-LY) Most will undergo intervention
Bioprosthetic valve (after > 3 months post operatively)	Not advised if for rheumatic mitral stenosis
	Acceptable if for degenerative mitral regurgitation or in the aortic position
Mitral valve repair (after > 3 months post operatively)	Some patients included in some NOAC trials
PTAV and TAVI	No prospective data yet May require combination with single or dual antiplatelet therapy
Hypertrophic cardiomyopathy	Few data, but patients may be eligible for NOACs



P-gp

### Metabolismo Epatico

Dabigatran: ~20% (no CYP 450)  
 Rivaroxaban: ~ 65% (CYP3A4, CYP3A5, CYP 2J2)  
 Apixaban: ~73% (CYP3A4)  
 Edoxaban: ~50% (~4% CYP3A4)



### Biodisponibilità

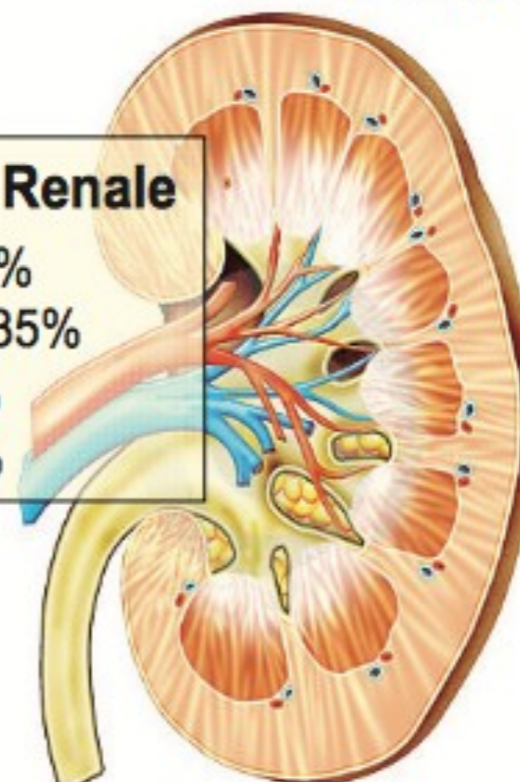
Dabigatran: 3-7%  
 Rivaroxaban:  
 66% (senza cibo)  
 100% (con cibo)  
 Apixaban: 50%  
 Edoxaban: 62%

### Emivita ( $t_{1/2}$ )

- Dabigatran: 12-17 h
- Rivaroxaban:  
 ✓ 5-9 h (giovani)  
 ✓ 11-13 h (anziani)
- Apixaban: 12 h
- Edoxaban: 10-14 h

### Metabolismo Renale

Dabigatran: ~80%  
 Rivaroxaban: ~ 35%  
 Apixaban: ~27%  
 Edoxaban: ~50%

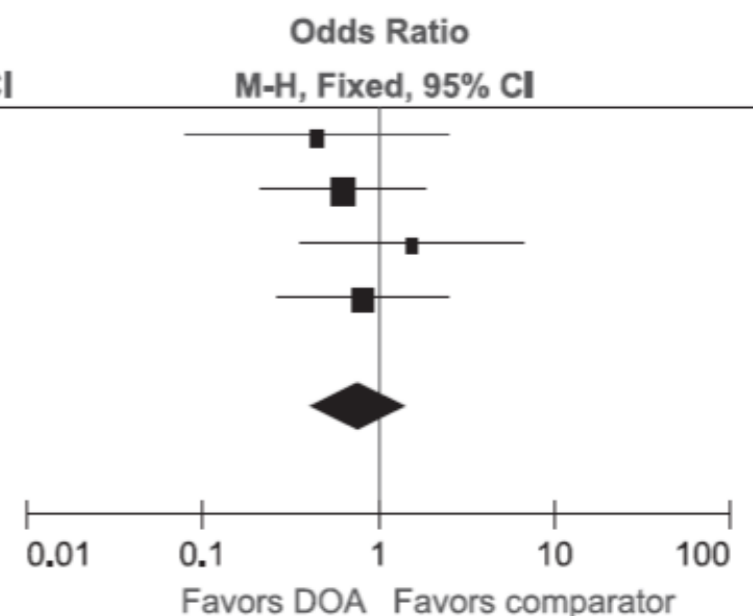


# Efficacy and safety of DOACs in patients with active cancer

Use of DOAC and major bleeding

**A**

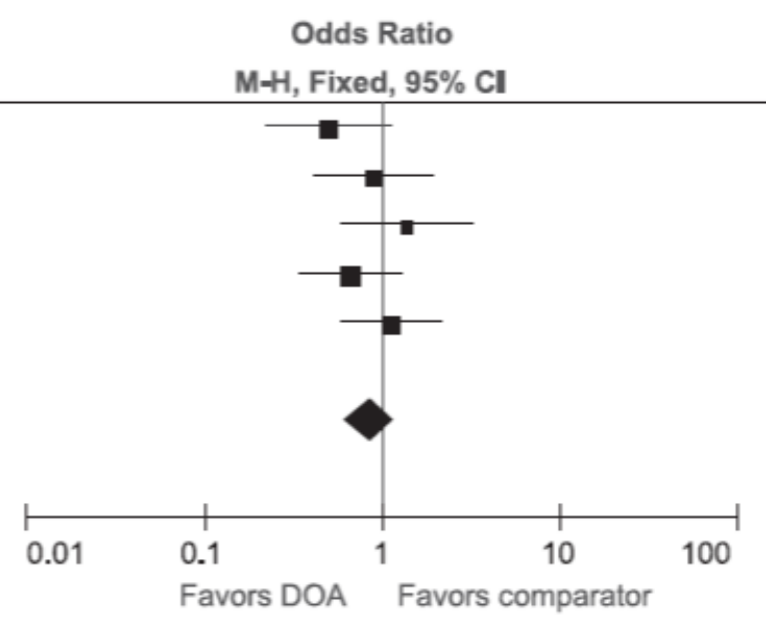
Study or Subgroup	DOA		Comparator		Weight	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
AMPLIFY 2013	2	87	4	80	18.2%	0.45 [0.08, 2.51]
EINSTEIN DVT & PE 2013	6	232	8	196	37.7%	0.62 [0.21, 1.83]
HOKUSAI 2013	5	109	3	99	13.4%	1.54 [0.36, 6.61]
RECOVER I & II 2013	6	159	7	152	30.7%	0.81 [0.27, 2.47]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>587</b>		<b>527</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.77 [0.41, 1.44]</b>
Total events	19		22			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1.40, df = 3 (P = 0.70); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)						



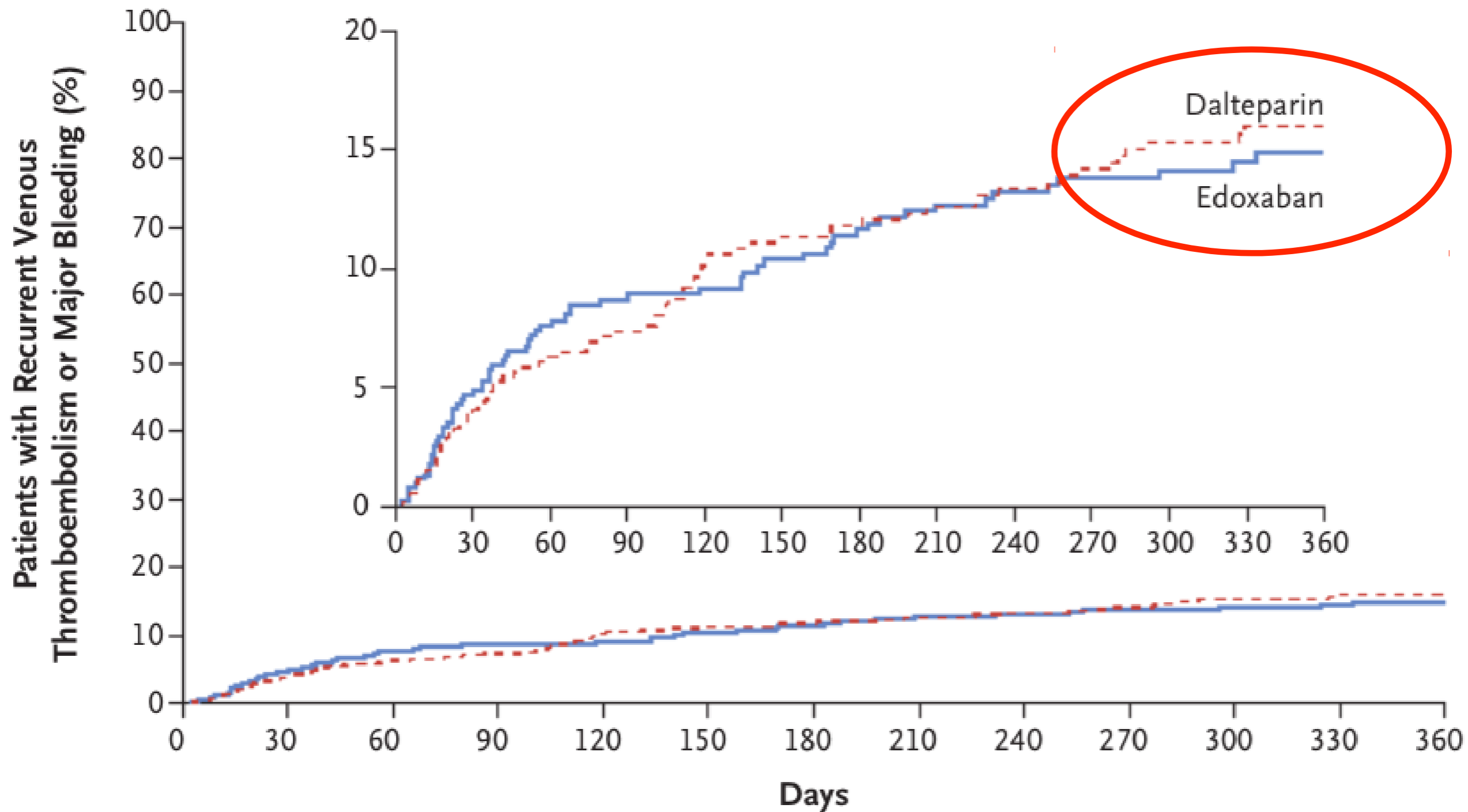
Use of DOAC and clinically relevant bleeding

**B**

Study or Subgroup	DOA		Comparator		Weight	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
AMPLIFY 2013	11	87	18	80	21.0%	0.50 [0.22, 1.13]
EINSTEIN-DVT 2010	17	118	14	88	17.6%	0.89 [0.41, 1.92]
EINSTEIN-PE 2012	14	114	10	108	11.5%	1.37 [0.58, 3.24]
HOKUSAI 2013	20	109	25	99	27.4%	0.67 [0.34, 1.29]
RECOVER I & II 2013	23	159	20	152	22.4%	1.12 [0.59, 2.13]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>587</b>		<b>527</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.85 [0.62, 1.18]</b>
Total events	85		87			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 4.04, df = 4 (P = 0.40); I <sup>2</sup> = 1%						
Test for overall effect: Z = 0.96 (P = 0.34)						



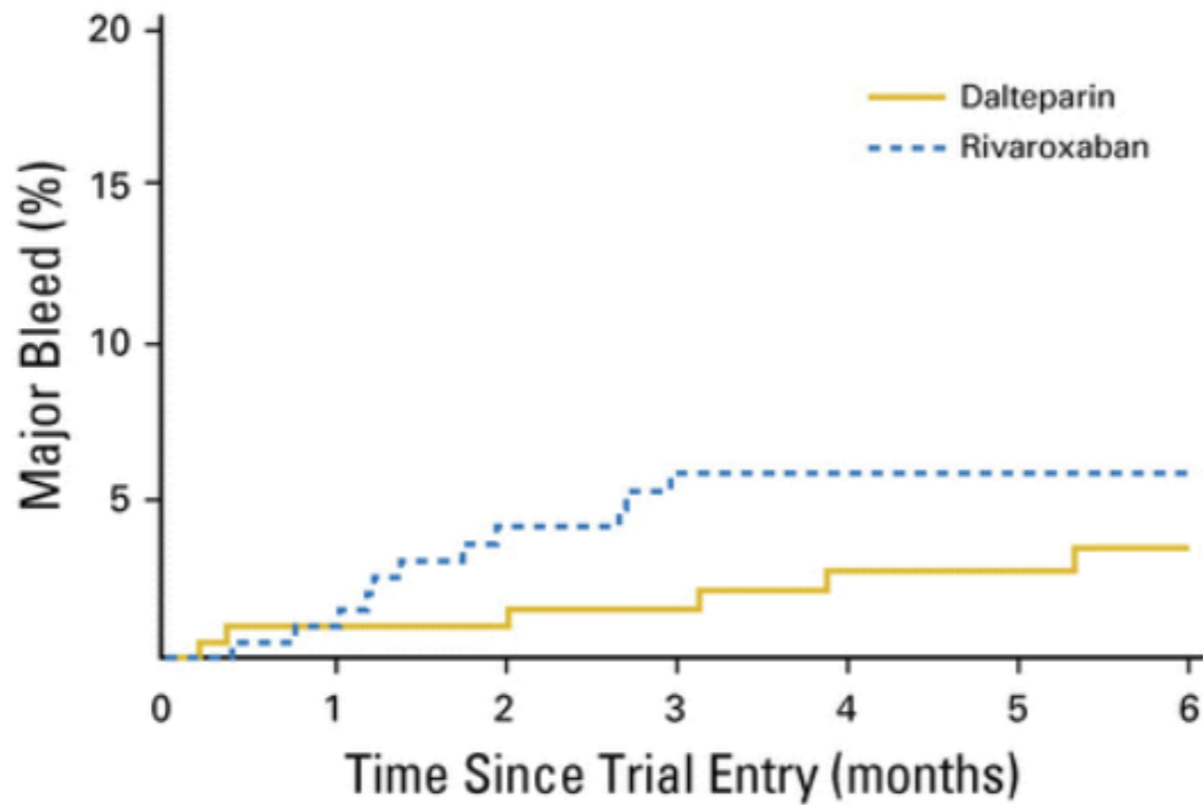
The efficacy and safety profile of DOAC for VTE treatment in patients with cancer is similar to that observed in patients without cancer. A favorable trend toward reduction of recurrent VTE was observed without concern in terms of clinically relevant bleedings.



**No. at Risk**

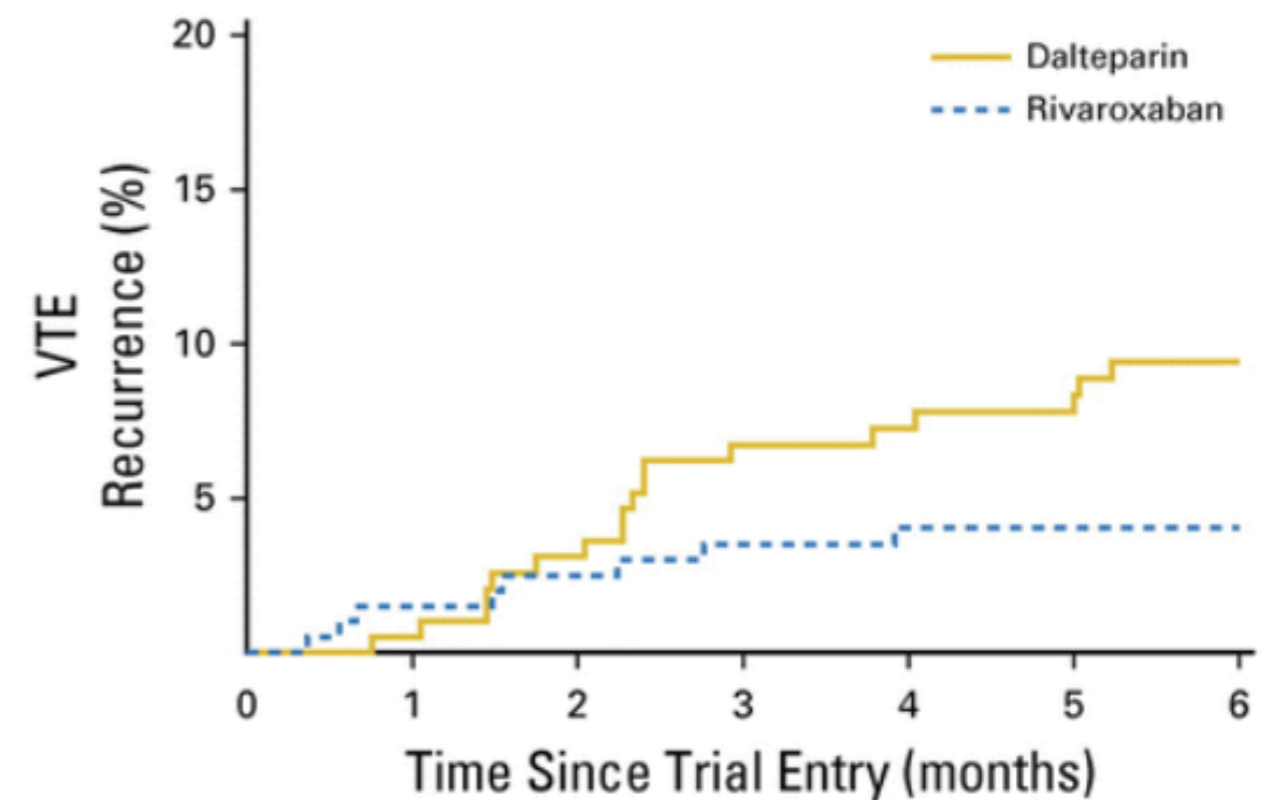
Edoxaban	522	472	429	407	388	360	345	328	310	295	270	237	161
Dalteparin	524	485	449	420	385	364	352	340	324	313	276	241	171

# RIVAROXABAN vs DALTEPARIN



No. at risk:

Dalteparin	203	176	147	122
Rivaroxaban	203	172	149	134



No. at risk:

Dalteparin	203	171	139	115
Rivaroxaban	203	174	149	134

**Tabella 2.** Effetti dei diversi nuovi anticoagulanti orali sui test coagulativi e loro possibile utilità pratica (in corsivo le informazioni relative ai test di maggiore utilità).

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
INR	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>
Tempo di protrombina (PT)	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>	Prolungato in modo non prevedibile. Valori normali escludono un effetto del farmaco.	Prolungato in modo non prevedibile. Valori normali escludono un effetto del farmaco.	Prolungato in modo non prevedibile. Valori normali escludono un effetto del farmaco.
Tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)	Prolungato. Fornisce una valutazione qualitativa dell'effetto del farmaco. Valori normali escludono un effetto del farmaco. Valori superiori a 2 volte la norma a 12h dall'ultima dose suggeriscono un aumentato rischio emorragico.	<i>Può essere prolungato in modo non prevedibile.</i>	<i>Può essere lievemente prolungato in modo non prevedibile.</i>	<i>Può essere prolungato in modo non prevedibile.</i>
Tempo di trombina diluito (dTT)	Prolungato con una correlazione lineare con la concentrazione del farmaco. Valori normali escludono un effetto del farmaco.	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>
Tempo di ecarina (ECT)	Prolungato con una correlazione lineare con la concentrazione del farmaco. Valori normali escludono un effetto del farmaco. Valori superiori a 3 volte la norma a 12h dall'ultima dose suggeriscono aumentato rischio emorragico	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>
Valutazione dell'attività anti-Xa con metodo cromogenico	<i>Non utilizzare. Genera valori inattendibili.</i>	Fornisce informazioni quantitative sulla presenza e concentrazione del farmaco. Non disponibili dati sui valori soglia che comportano un aumento del rischio emorragico.	Fornisce informazioni quantitative sulla presenza e concentrazione del farmaco. Non disponibili dati sui valori soglia che comportano un aumento del rischio emorragico.	Fornisce informazioni quantitative sulla presenza e concentrazione del farmaco. Non disponibili dati sui valori soglia che comportano un aumento del rischio emorragico.

# VARIABILI CHE INDIRIZZANO A FAVORE DI AVK O NAO

## A favore di AVK

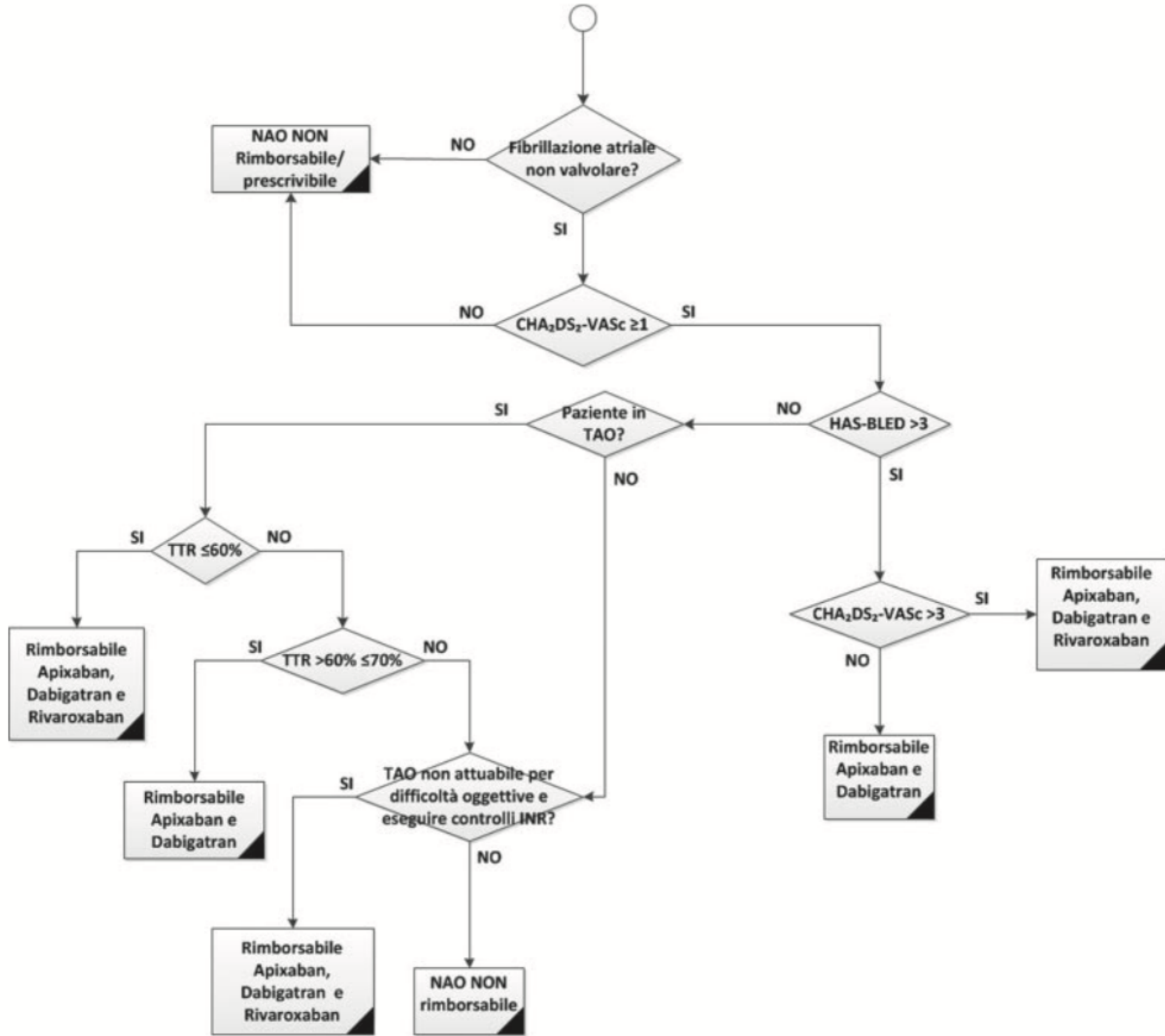
- TTR >70% nei pazienti già trattati
- Assenza di rischio trombotico/emorragico elevato
- Valvulopatie gravi o protesi valvolari
- Insufficienza renale o epatica grave
- Neoplasie severe
- Pazienti in cui è prevedibile una scarsa aderenza
- Necessità di doppia antiaggregazione (sono in corso studi anche con i NAO a minor dosaggio)
- Trattamento con farmaci che hanno dimostrato interferenze rilevanti con i NAO
- Intolleranza ai NAO
- Preferenza del paziente

## A favore di NAO

- TTR <60% nei pazienti già trattati con AVK
- Presenza di rischi trombotico/emorragici elevati
- Storia di emorragia intracranica
- Storia di emorragie maggiori non gastrointestinali
- Problemi logistici per l'effettuazione del monitoraggio dell'INR
- Difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK quando sono molto basse
- Intolleranza a AVK
- In trattamento con farmaci che hanno dimostrato interferenze rilevanti con AVK
- Preferenza del paziente

AVK, antagonisti della vitamina K; INR, international normalized ratio; NAO, nuovi anticoagulanti orali; TTR, tempo in range terapeutico.





# CRITERI DI UTILIZZO DEI NAO NEI PZ ONCOLOGICI

## VALUTAZIONE DEI PAZIENTI

### *Fattori di rischio per sanguinamento*

Nessun evento di sanguinamento maggiore nei due mesi precedenti.

Assenza di tumori intracranici o viscerali ad alto rischio di sanguinamenti maggiori

### *Piastrine*

Numero di piastrine >50,000 per  $\mu$ l

Nessuna previsione di riduzione dovuta alla chemioterapia

### *Studio di coagulazione*

PT, PPT e fibrinogeno normali

### *Test funzionali del fegato*

Nessuna insufficienza epatica significativa (es. Child Pugh B o C, cirrosi)

### *Funzione renale*

CrCl >30ml/min

Nessuna previsione di riduzione dovuta a chemioterapia nefrotossica

### *Farmaci*

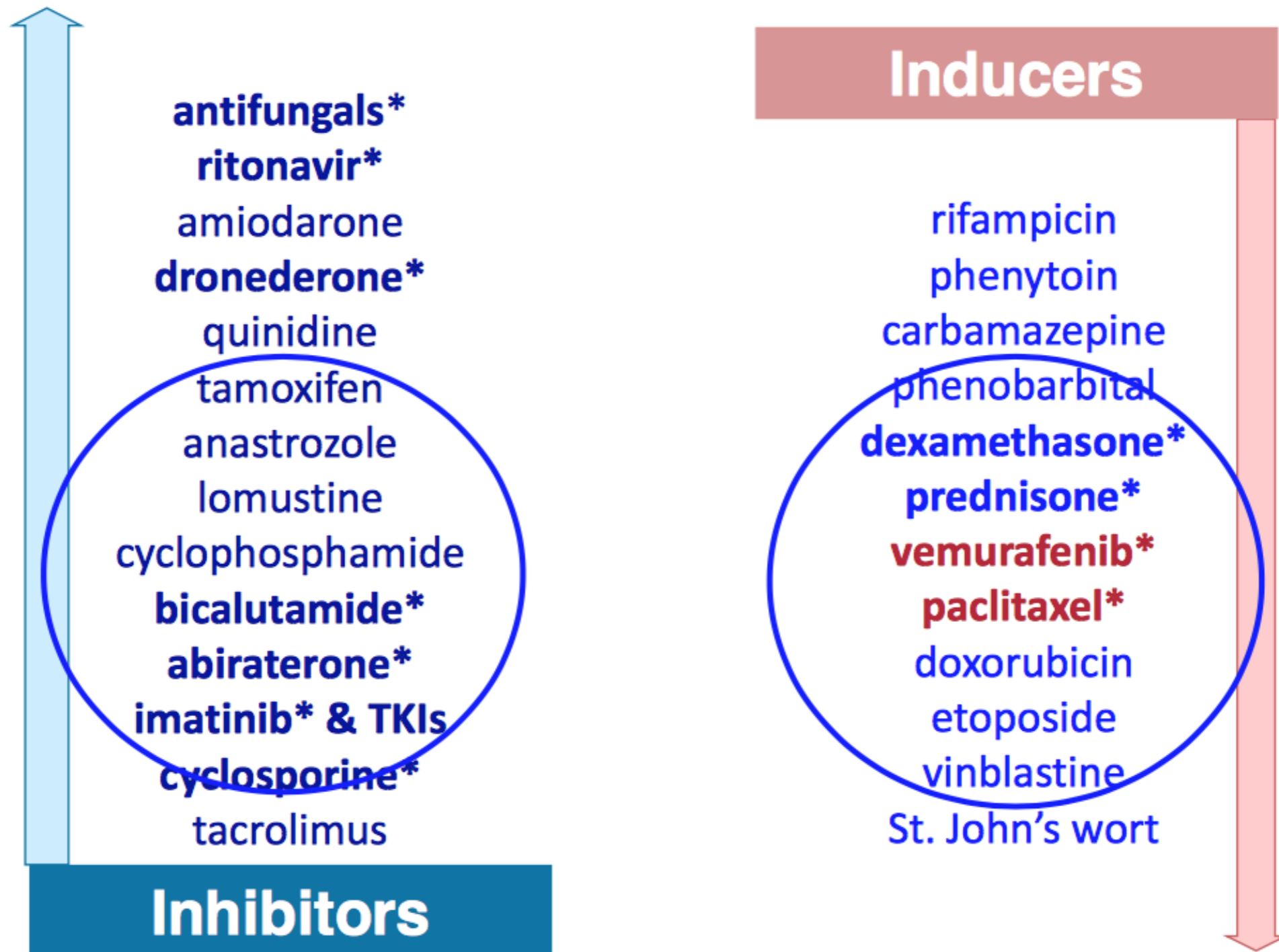
Assenza di uso concomitante di farmaci con un forte effetto sul citocromo P450 3A4 e sulla glicoproteina P.

Considerare la lista di farmaci chemioterapici, biologici, ormonali o di supporto che modulano il citocromo P450 3A4 e/o la glicoproteina P.

Buona Compliance

# Drug Interactions

## ▶ inhibitors and inducers of P-glycoprotein and CYP3A4:



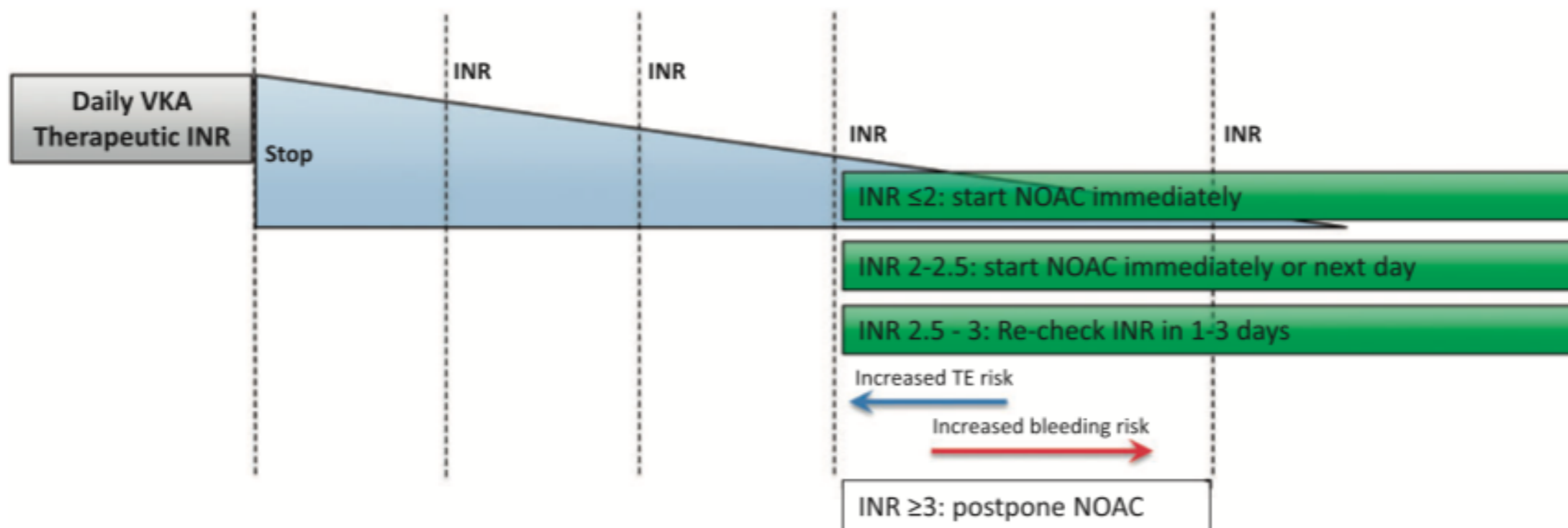
# INTERAZIONE della GLICOPROTEINA P

SUBSTRATO	INDUTTORE	INIBITORE
Vinblastina, Vincristina, Docetaxel, Paclitaxel, Methotrexate, Irinotecano, Etoposide, Doxorubicina, Daunorubicina, Idarubicina, Bendamustina, Mitomicina C, Imatinib, Nilotinib, Lapatinib, Crizotinib, Vemurafenib, Ciclosporina, Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus, Tacrolimus, Desametasone, Lenalidomide, Ondansetrone	Vinblastina, Doxorubicina, Desametasone	Imatinib, Nilotinib, Lapatinib, Sunitinib, Crizotinib, Vandetanib, Tamossifene, Enzalutamide, Abiraterone, Ciclosporina, Desametasone, Tacrolimus

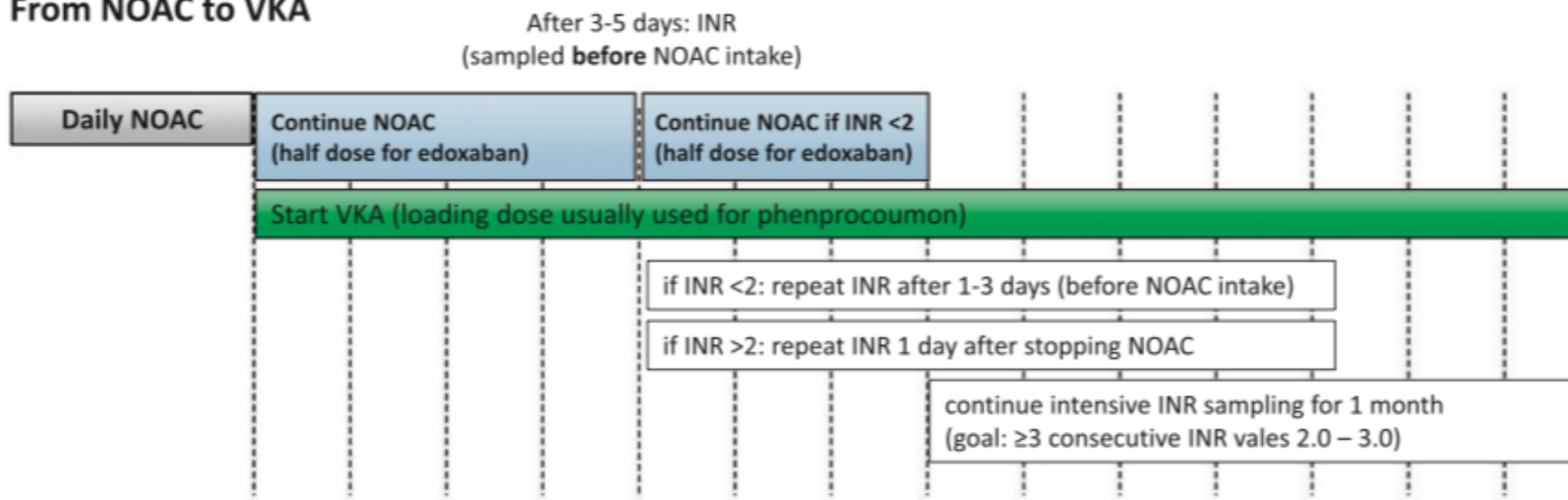
# INTERAZIONE del CITOCROMO P450 3A4

SUBSTRATO	INDUTTORE	INIBITORE
<p>Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecano, Etoposide, Doxorubicina, Ciclofosfamide, Ifosfamide, Busulfan, Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Erlotinib, Gefitinib, Lapatinib, Sunitinib, Sorafenib, Crizotinib, Vemurafenib, Vandetanib, Brentuximab, Tamossifene, Letrozolo, Fulvestrant, Flutamide, Enzalutamide, Abiraterone, Ciclosporina, Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus, Tacrolimus, Desametasone, Prednisone, Bortezomib, Bexarotene, Ondansetron, Palonosetron, Aprepitant, Fosaprepitant, Oxycodone, Fentanil, Metadone, Acetaminofene, Clonazepam</p>	<p>Paclitaxel, Vemurafenib, Enzalutamide, Desametasone, Prednisone, Bexarotene, Aprepitant, Fosaprepitant</p>	<p>Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Docetaxel, Etoposide, Doxorubicina, Idarubicina, Ciclofosfamide, Ifosfamide, Lomustine, Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Lapatinib, Crizotinib, Tamossifene, Anastrozole, Bicalutamide, Abiraterone, Ciclosporina, Sirolimus, Temsirolimus, Tacrolimus, Bortezomib, Aprepitant, Fosaprepitant, Fentanil, Metadone, Acetaminofene</p>

### From VKA to NOAC

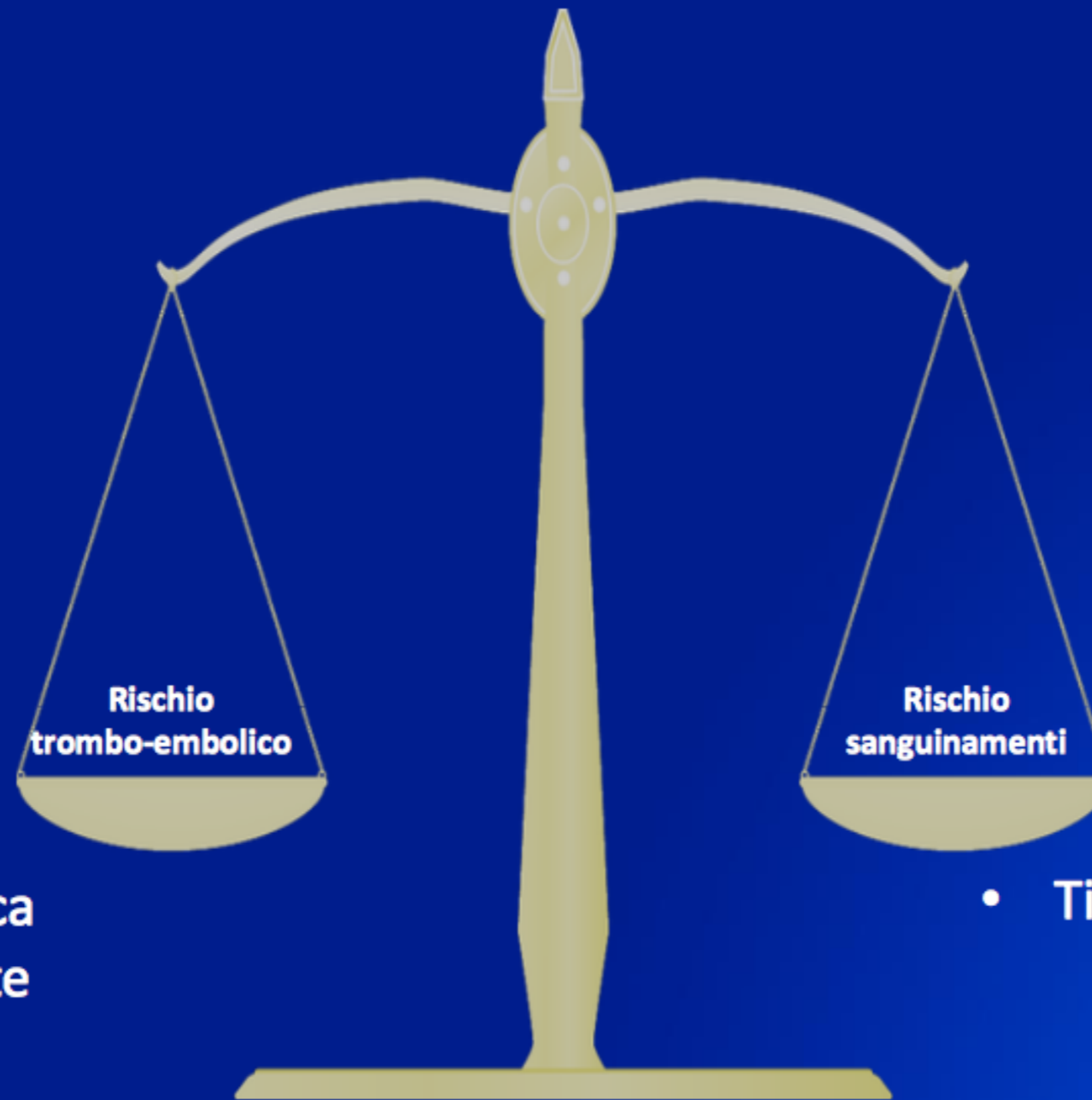


### From NOAC to VKA



**Figure 2** Switching between vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and vice versa. TE, thromboembolic.

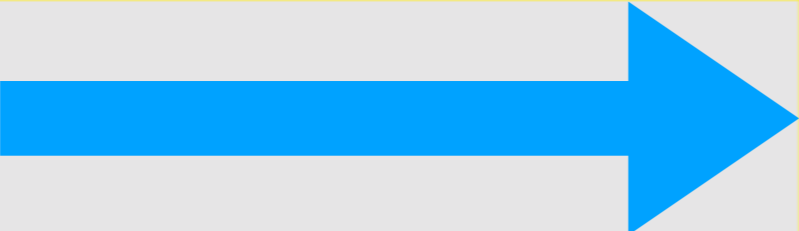
# Terapia anticoagulante e gestione peri - operatoria



Storia clinica  
del paziente

- Tipologia di intervento

# Cosa è necessario sapere per ridurre il rischio emorragico nei pazienti che fanno anticoagulante orale?

<b>Molecola</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Tipo</li><li>•Dosaggio</li><li>•Indicazione</li></ul>
<b>Paziente</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Rischio trombotico/emorragico</li><li>•Funzione renale (CrCl – Cockcroft-Gault)</li><li>•Funzione epatica</li><li>•Terapie concomitanti</li><li>•Indicazione NAO approvata</li></ul>
<b>Procedura</b>	 <ul style="list-style-type: none"><li>•Tipo e tecnica</li><li>•Rischio emorragico</li><li>•Data dell'intervento</li></ul>
<b>Anestesia</b>	 <ul style="list-style-type: none"><li>•Generale e/o regionale (neuroassiale o blocco periferico)</li></ul>



# Il sanguinamento è una grave complicanza nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca

## Qualsiasi sanguinamento

- Può essere fatale
- È un predittore di mortalità
- Aumenta la necessità di trasfusioni che possono portare ad eventi avversi incluso un aumento della mortalità
- Può portare a grave anemia che può portare ad eventi avversi incluso un aumento della mortalità
- Aumento dei costi

## Sanguinamento nel sito chirurgico

- Aumenta il rischio di infezione della ferita
- Può portare a reintervento
- Prolunga il ricovero
- Interferisce con la riabilitazione ritardando la mobilizzazione e la guarigione della ferita
- Può essere associato a ridotto risultato funzionale
- Aumento dei costi

# Le linee guida...

## Intervento e rischio emorragico correlato

Interventi a basso rischio emorragico	Interventi a moderato rischio emorragico	Interventi ad elevato rischio emorragico
<ul style="list-style-type: none"><li>• Estrazioni dentali</li><li>• Incisioni di ascessi</li><li>• Cataratta/glaucoma</li><li>• Endoscopie senza chirurgia</li><li>• Chirurgia superficiale (dermatologica)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endoscopia con biopsia</li><li>• Studio elettrofisiologico/ablazione</li><li>• Angiografia</li><li>• Impianto di pacemaker</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interventi con anestesia spinale o epidurale</li><li>• Chirurgia toracica</li><li>• Chirurgia addominale</li><li>• Chirurgia ortopedica maggiore</li><li>• Biopsia del fegato/reni</li><li>• Resezione della prostata</li></ul>

Rischio correlato all'intervento  
**indipendente dal farmaco impiegato**

# RISCHIO EMORRAGICO DELLE PROCEDURE

## **Rischio trascurabile**

- Interventi odontoiatrici (estrazione di 1-3 denti, chirurgia paradontale, incisione di ascessi, implantologia)
- Oftalmologia (chirurgia cataratta o glaucoma)
- Procedure endoscopiche non interventistiche
- Chirurgia superficiale (es. incisione di ascessi, asportazione di piccole lesioni cutanee, ecc.)

## **Rischio basso**

- Procedure endoscopiche con biopsia
- Biopsie vescicali e prostatiche
- Studio elettrofisiologico o ablazione transcatetere nelle camere destre
- Angiografia non coronarica
- Impianto pacemaker o defibrillatore (se anatomia non complessa)

## **Rischio alto**

- Ablazione transcatetere nelle camere cardiache sinistre (ablazione Wolff-Parkinson-White, isolamento vene polmonari<sup>a</sup>, ablazione di alcune tachicardie ventricolari<sup>a</sup>)
- Anestesia spinale o epidurale, puntura lombare
- Chirurgia toracica, addominale, ortopedica maggiore
- Biopsia epatica o renale
- Resezione transuretrale della prostata
- Litotrissia con shock wave

# Warfarin: bridging o non bridging con LMWH

## Cosa dicono le linee guida?

- ◆ Questa linea guida riguarda la gestione dei pz che ricevono anticoagulante o antiaggregante e richiedono un intervento chirurgico o procedura elettiva.
- ◆ Prima di intervento chirurgico ,il trattamento dovrebbe essere stoppato 5 giorni prima per il warfarin e 7-10 giorni per la terapia antiaggregante

**La necessita' del bridging e' guidata dalla stima del rischio tromboembolico:**

- ◆ ***In pazienti ad alto rischio tromboembolico il bridging potrebbe essere giustificato;***
- ◆ ***In pazienti a rischio moderato la necessita' del bridging e' guidata dalla stima individuale del rischio tromboembolico del paziente;***
- ◆ In pazienti a basso rischio il bridging deve essere evitato
- ◆ In tutti i pz e' necessario un uso giudizioso del bridging post operatorio per ridurre al minimo gli esiti clinici avversi.

# NAO : procedure invasive e interventi chirurgici

Procedure elettive		Procedure urgenti
Basso rischio di sanguinamento*	Moderato o alto rischio di sanguinamento**	
Almeno 24 ore prima dell'intervento o della procedura*	Almeno 48 ore prima dell'intervento o della procedura**	Deve essere esercitata la dovuta cautela, tenendo in considerazione un aumentato rischio di sanguinamento.  Questo rischio di sanguinamento deve essere soppesato con l'urgenza dell'intervento.

\*Interventi per i quali ci si aspetta che qualsiasi sanguinamento sia minimo, non critico per la localizzazione o facilmente controllabile.

\*\*Interventi per i quali la probabilità di sanguinamento clinicamente significativo non può essere esclusa o per i quali il rischio di sanguinamento sarebbe inaccettabile

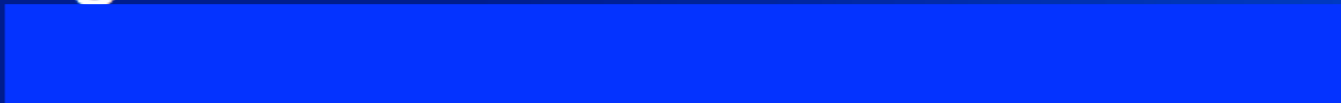
## Quanto tempo dovrebbe passare tra la sospensione dei NAO ed un intervento chirurgico elettivo ?

Creatinina clearance	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
	Chirurgia a basso rischio	Chirurgia ad alto rischio	Chirurgia a basso rischio	Chirurgia ad alto rischio	Chirurgia a basso rischio	Chirurgia ad alto rischio
≥80 ml/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
50-80 ml/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
30-50 ml/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
15-30ml/min	Non indicato	Non indicato	≥36 h	≥48 h	≥36 h	≥48 h

Heidbuchel H et al. Europace, 2013

# Antidoto dabigatran

## ◆ IDARUCIZUMAB

Nuovi risultati hanno dimostrato che l'antidoto sperimentale idarucizumab ha dimostrato di ripristinare immediatamente per via endovena il sistema della coagulazione e la formazione di fibrina, componente essenziale per la coagulazione stessa. I risultati dello studio sono stati presentati durante le Sessioni Scientifiche del Congresso dell'American Heart Association 2014. 

# Quando riprendere la terapia NOA dopo pianificazione di un intervento chirurgico?

La somministrazione dei NAO deve essere ripresa non appena possibile dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, non appena la situazione clinica lo consenta e sia stata raggiunta un'emostasi adeguata  
Raccomandazioni EHRA4

**Procedure con emostasi immediata e completa:**

6–8 h dopo l'intervento

**Procedure con immobilizzazione:**

Iniziare la somministrazione di dosi basse o intermedie di EBPM 6–8 ore dopo l'intervento se l'emostasi è stabilita

**Procedure con rischio di sanguinamento post-operatorio:**

Riprendere i NAO 48–72 ore dopo l'intervento una volta stabilita una completa l'emostasi

La tromboprofilassi può essere ripresa 6-8 ore dopo l'intervento (p.es con EBPM)



**CARDIOPATIA  
ISCHEMICA e  
TERAPIA  
ANTICOAGULANTE**



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2017) 0, 1–48

doi:10.1093/eurheartj/ehx419

**ESC GUIDELINES**

## **2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS**

**The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)**

**Authors/Task Force Members: Marco Valgimigli\* (Chairperson) (Switzerland), Héctor Bueno (Spain), Robert A. Byrne (Germany), Jean-Philippe Collet (France), Francesco Costa (Italy), Anders Jeppsson<sup>1</sup> (Sweden), Peter Jüni (Canada), Adnan Kastrati (Germany), Philippe Kolh (Belgium), Laura Mauri (USA), Gilles Montalescot (France), Franz-Josef Neumann (Germany), Mate Petricevic<sup>1</sup> (Croatia), Marco Roffi (Switzerland), Philippe Gabriel Steg (France), Stephan Windecker (Switzerland), and Jose Luis Zamorano (Spain)**

**Additional Contributor: Glenn N. Levine (USA)**

**Document Reviewers: Lina Badimon (CPG Review Coordinator) (Spain), Pascal Vranckx (CPG Review Coordinator) (Belgium), Stefan Agewall (Norway), Felicita Andreotti (Italy), Elliott Antman (USA), Emanuele Barbato (Italy), Jean-Pierre Bassand (France), Raffaele Bugiardini (Italy), Mustafa Cikirikcioglu<sup>1</sup> (Switzerland), Thomas Cuisset (France), Michele De Bonis (Italy), Victora Delgado (The Netherlands),**

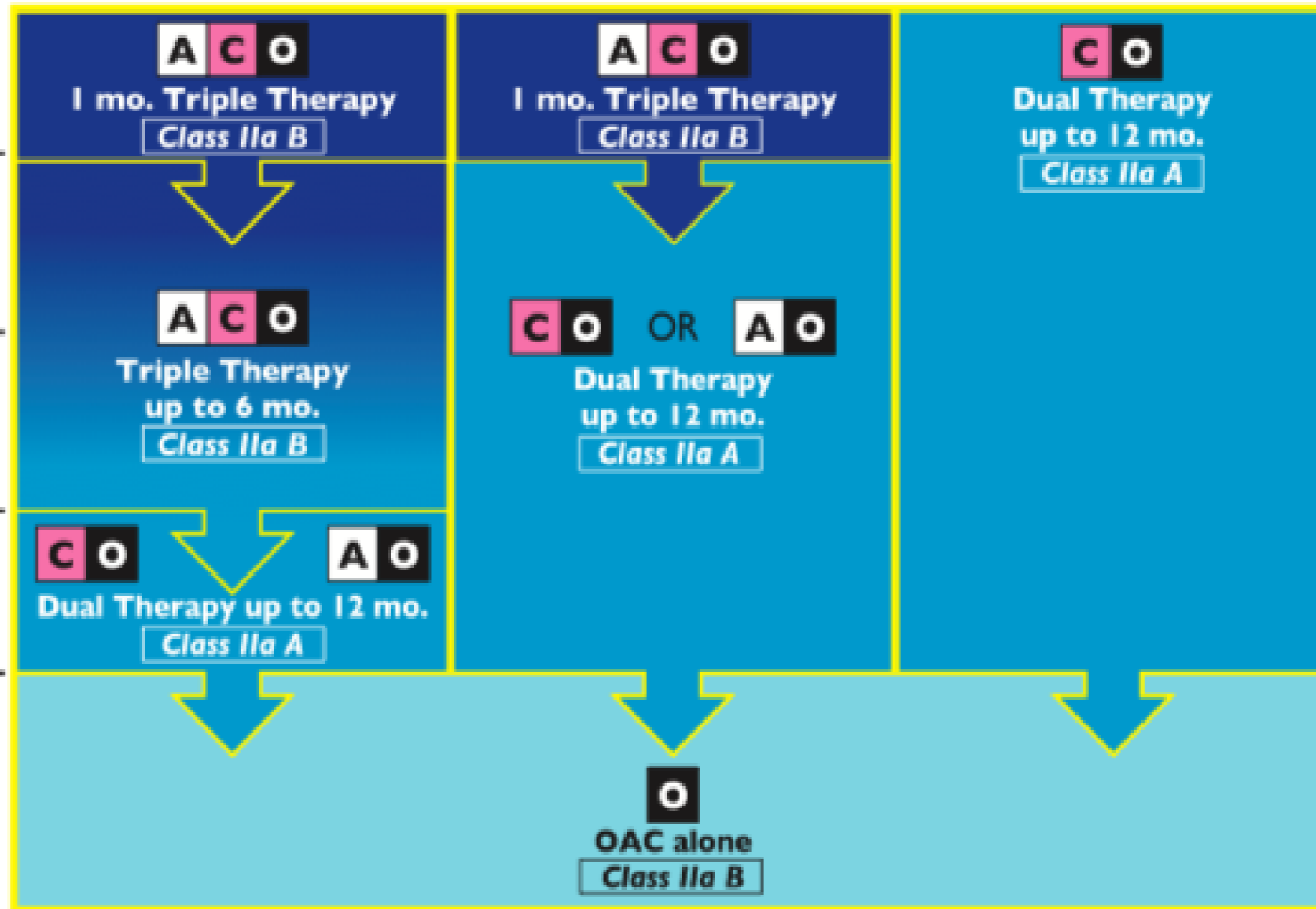
# Patients with an indication for oral anticoagulation undergoing PCI<sup>1</sup>

Concerns about ischaemic risk<sup>2</sup> prevailing

Concerns about bleeding risk<sup>3</sup> prevailing

Time from treatment initiation

1 mo.  
3 mo.  
6 mo.  
12 mo.  
Beyond 12 mo.



**A** = Aspirin    **C** = Clopidogrel    **O** = Oral anticoagulation



**ESC**

European Society  
of Cardiology

# **Consensus Document ANMCO/ANCE/ARCA/GICR-IACPR/ GISE/SICOA: Long-term Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease**

**approved also by: Italian Council of Cardiovascular  
Societies - CSC**

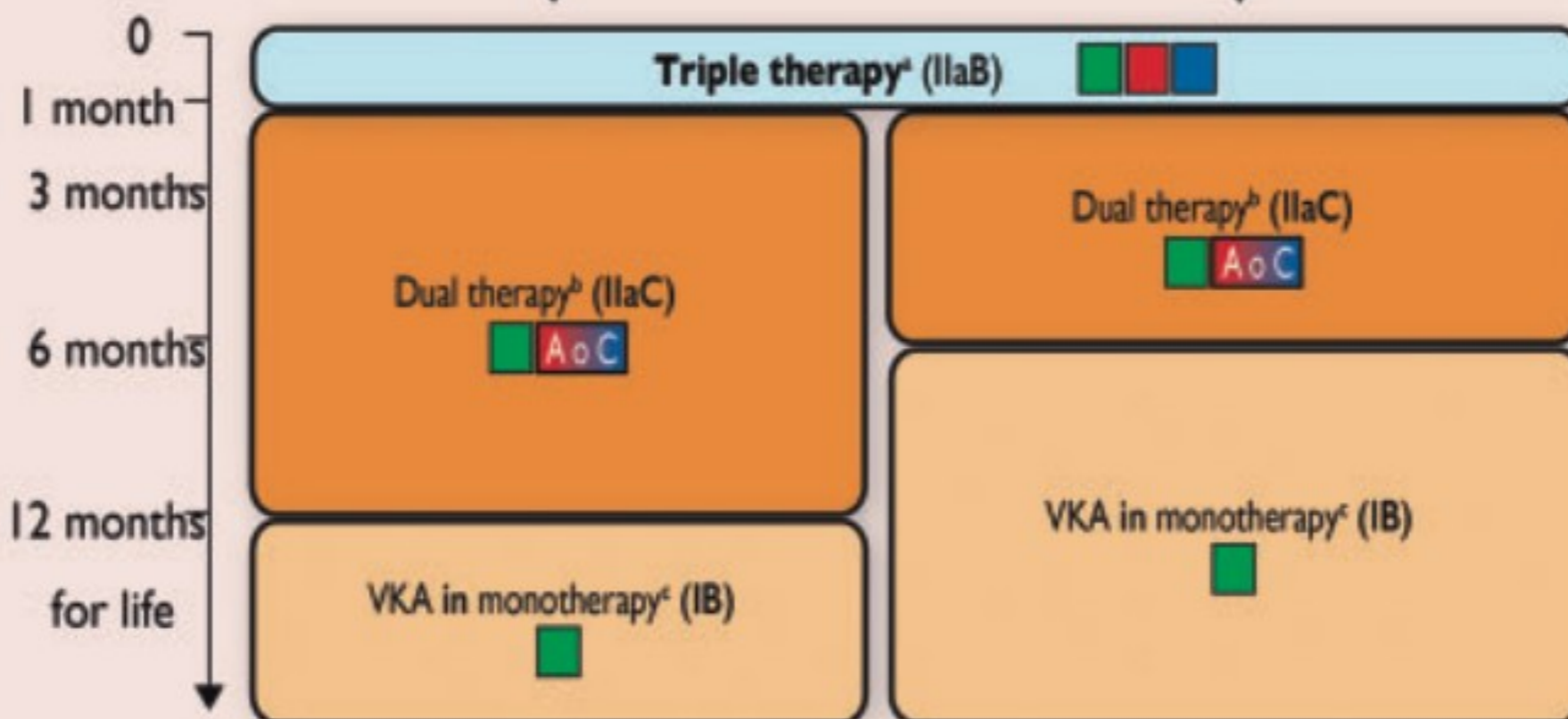
**ANMCO - ATBV - GICR-IACPR - GIEC - GISE - ITAHFA -  
SICOA - SICP - SIT - ANCE - ARCA**

**Pazient with AF in need of VKA  
post- elective PCI with stenting**

Low bleeding risk  
compared to ACS risk or  
stent thrombosis

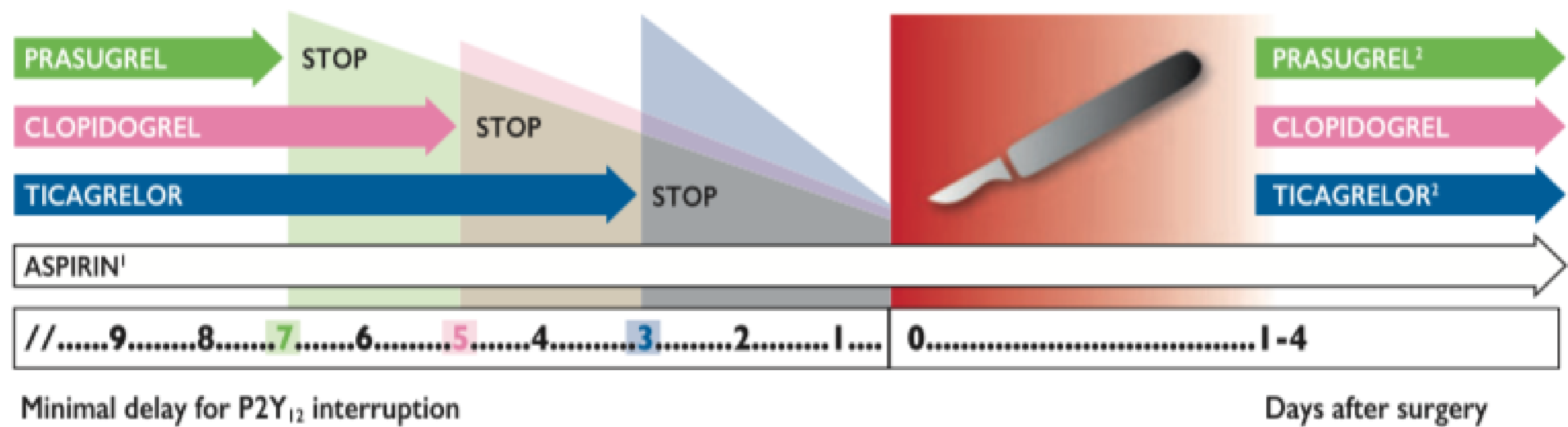
High bleeding risk  
compared to ACS risk or  
stent thrombosis

**Period of time  
since PCI**



■ VKA    
 ■ Aspirin 75-100 mg/die    
 ■ Clopidogrel 75 mg/die

# INTERRUZIONE E RIPRESA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN CHIRURGIA NON CARDIACA



Minimal delay for P2Y<sub>12</sub> interruption

Days after surgery

▲ = Expected average platelet function recovery  
<sup>1</sup> Decision to stop aspirin throughout surgery should be made on a single case basis taking into account the surgical bleeding risk.  
<sup>2</sup> In patients not requiring OAC.

**PAZIENTI in TERAPIA con P2Y<sub>12</sub>  
ad ALTO RISCHIO  
TROMBOTICO/EMORRAGICO  
e CHIRURGIA NON CARDIACA (NCS)**

- STOP CLOPIDOGREL/TICAGRELOR (5gg) o PRASUGREL (6 gg ) prima della NCS
- INIZIO TIROFIBAN (iGP IIb/IIIa) 3 gg prima
- STOP TIROFIBAN 1 ora prima della NCS (8 ore se GFR<30 ml/min)
- RIPRESA P2Y<sub>12</sub> in G1, con DOSE CARICO + ASA (se possibile)

# CONCLUSIONI

- La gestione della terapia anticoagulante nel Pz. oncologico ha peculiarità in termini di epidemiologia, patogenesi, diagnosi, prevenzione e trattamento
- Vi è un'associazione tra FA e terapie oncologiche (agenti specifici citotossici, terapie biologiche, ormonali e di supporto)
- La FA peri-operatoria ha un'aumentata incidenza in chirurgia toracica, esofagea, colon-rettale
- Per la gestione di questi Pz. sono utili algoritmi specifici



# CONCLUSIONI

- Al momento, la prevenzione degli eventi tromboembolici nel Pz. oncologico spesso si attua con LMWH o VKA
- Il ruolo promettente dei NAO potrebbe estendersi, ma...
- -> ATTENZIONE alle interferenze con le vie metaboliche e al rischio emorragico delle procedure!