

# Profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti con Mieloma Multiplo

Dr. A. Vaccarino

SSD Ematologia e Malattie Trombotiche

Ospedale S. Giovanni Bosco Torino

## CANCRO E TROMBOSI

- Esistono diverse evidenze che supportano la correlazione tra cancro e trombosi.
- R di MTEV è 4-7 volte più elevato nei pz neoplastici
- Le complicanze tromboemboliche influenzano significativamente la morbilità e la mortalità della malattia neoplastica
- ***Il tromboembolismo venoso è la seconda causa di morte nei pazienti neoplastici dopo il cancro stesso***
- i pazienti con cancro che sviluppano un episodio di TEV presentano una minore sopravvivenza rispetto ai controlli oncologici senza TEV .

**Cellula neoplastica**

**Attività  
procoagulante**

**Molecole di  
adesione**

**Citochine  
Fattori di crescita  
proteasi**

**Attivazione della  
Coagulazione diretta**

**Attivazione della  
Coagulazione da parte di  
Cellule dell'ospite stimulate**

**AUMENTATO  
RISCHIO TROMBOTICO**

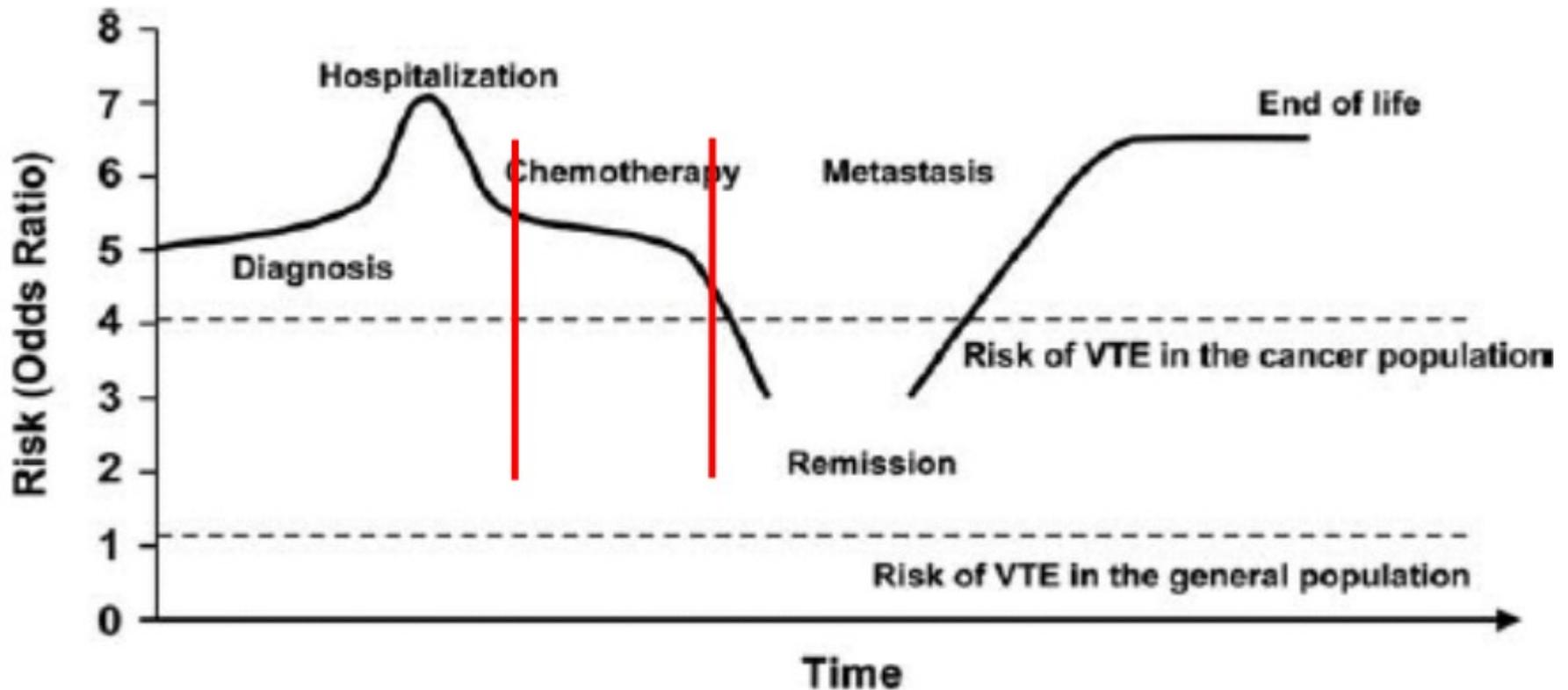
# Fattori di rischio per MTEV

- Fattori legati alla neoplasia
- Fattori legati al trattamento
- Fattori legati al paziente
- Biomarker

Table 1. Risk factors and biomarkers for cancer-associated thrombosis

<b>Cancer-related factors</b> ←	<b>Patient-related factors</b> ←
Primary site of cancer Pancreas, stomach, brain, kidney, lung, and ovary	Older age
Advanced stage of cancer	Female sex
Initial period after diagnosis of cancer	Race (lower in Asians, higher in blacks)
Histology	Comorbidities (Renal disease, obesity, infection)
	Prior history of VTE
	Lower performance status
<b>Treatment-related factors</b> ←	<b>Candidate biomarkers</b> ←
Major surgery	Platelet count $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$
Hospitalization	Leukocyte count $> 11\ 000/\text{mm}^3$
Chemotherapy (particularly cisplatin)	Hemoglobin $< 10\ \text{g/dL}$
Hormonal therapy	Elevated tissue factor
Anti-angiogenic agents (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)	Elevated D-dimer
Immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide)	Elevated soluble P-selectin
Erythropoiesis-stimulating agents	Elevated C-reactive protein
Transfusions (platelets and red blood cells)	Thrombin generation potential
Central venous catheters	

# RISCHIO DI VTE IN FUNZIONE DELLA STORIA NATURALE DELLA MALATTIA



## TROMBOEMBOLISMO VENOSO E MIELOMA MULTIPLO

- VTE è una delle più comuni complicanze nel paziente con mieloma multiplo
- Circa il 10% dei pazienti con nuova diagnosi di MM svilupperà VTE
- La maggior parte degli eventi avviene nei primi mesi dopo la diagnosi e il rischio è più elevato alla diagnosi che alla recidiva di malattia
- TVP manifestazione più comune
- Alcuni dati indicano una minor sopravvivenza nei pazienti con MM e VTE
- Rischio di VTE più elevato anche in MGUS

## TROMBOEMBOLISMO VENOSO E MIELOMA MULTIPLO

- VTE è una delle più comuni complicanze nel paziente con mieloma multiplo
- Circa il 10% dei pazienti con nuova diagnosi di MM svilupperà VTE
- La maggior parte degli eventi avviene nei primi mesi dopo la diagnosi e il rischio è più elevato alla diagnosi che alla recidiva di malattia
- TVP manifestazione più comune
- Alcuni dati indicano una minor sopravvivenza nei pazienti con MM e VTE
- Rischio di VTE più elevato anche in MGUS

# FATTORI DI RISCHIO PER MTEV

- **Fattori legati al Mieloma**
- **Fattori legati al paziente**
- **Fattori legati al trattamento**
- **Biomarker**

**Table 1**  
Risk factors for venous thrombosis in multiple myeloma patients

MM related factors	Patient related factors	Treatment related factors	Pro-coagulant related changes in MM or during treatment
Hyperviscosity Newly diagnosed disease Renal failure CRP Chromosome 11 abnormalities Light-chain disease	History of VTE Immobility High age Obesity Paraplegia Genetic predisposition for VTE	Multi agent chemotherapy Use of thalidomide Use of lenalidomide High-dose dexamethasone Use of pomalidomide Recombinant erythropoietin	High FVIII and VWF levels High P-Selectin levels Increased fibrinogen Increased MP-associated tissue factor activity Hypofibrinolysis Acquired protein C resistance Decreased protein S levels

## Patient Related (1 point)

BMI>30, Age, Race

Personal or family history of VTE

Comorbidity: cardiac, Diabetes mellitus, renal impairment, liver impairment, chronic inflammatory c

COPD, immobilization

Recent surgery (<6weeks), general anesthesia or trauma

Central venous catheter

Acute infection

Hospitalization

Thrombophilia/ blood clotting disorders

Hormone replacement therapy or tamoxifen

Blood clotting disorders (anti-thrombin deficiency)

## Myeloma Therapy Related

IMiD in combination with (2 points)

· High-dose dexamethasone (>480mg/month)

· Multi-agent chemotherapy

· Doxorubicin

IMiD alone (1 point)



Expert Review of Hematology

ISSN: 1747-4086 (Print) 1747-4094 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/doi/err20>

## Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma

Despina Fotiou, Maria Gavriatopoulou, Ioannis Ntanasis-Stathopoulos, Magdalini Migkou, Meletios A Dimopoulos & Evangelos Terpos

To cite this article: Despina Fotiou, Maria Gavriatopoulou, Ioannis Ntanasis-Stathopoulos, Magdalini Migkou, Meletios A Dimopoulos & Evangelos Terpos (2019): Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma, Expert Review of Hematology, DOI: 10.1080/17474086.2019.1604214

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1604214>



## Disease Related (1point)

Myeloma diagnosis

Hyperviscosity

Data from studies on potential disease related prothrombotic mechanisms – not incorporated into risk assessment

*Monoclonal component Related:*

- *Lupus Antibody Coagulant-like activity (41)*
- *Altered properties of fibrin fibers and fibrin polymerization (35)*
- *Enhanced platelet adhesion and dysfunction (45,46,67) (36)*
- *Anti-thrombin, Protein-C and Protein-S antibodies (40, 42)*
- *Acquired Activated protein C resistance (37,72)*

*Hypercoagulability related:*

- *Tissue factor (TF), fibrinogen, factor VIII (FVIII) and von Willenbrand Factor (vWF) + Increased levels of pro-inflammatory cytokines (43, 45, 46, 48, 50)*
- *Increased levels of tissue factor- derived microparticles (43)*
- *Downregulation of thrombomodulin, endothelial protein C receptor (EPCR), APC (activated protein C), and tissue plasminogen activator (t-PA) (10, 46, 71,72)*

- *Increased plasminogen activator inhibitor levels (PAI-1) (49)*
- *Single nucleotide polymorphisms (SNPs) and the NFkB1 gene (40)*
- *Increased endothelial tissue factor expression (73)*
- *Increased cell surface phosphatidylserine expression (73,74)*
- *Increased D-dimer levels and fibrin monomer (7)*
- *Longer procoagulant-phospholipid clotting time (7)*
- *Changes in thrombin generation parameters (7, 43, 44)*

## RISCHIO LEGATO AL TRATTAMENTO

- VTE 1-2% (melphalan/prednisone)
- 4% con IMiDs come monoterapia
- 26% IMiDs combinati con alte dosi di steroide o multichemioterapia
- IMWG 2014 e European Myeloma Network Guidelines 2015 propongono algoritmi di stratificazione del rischio e di profilassi nei paz che ricevono IMiDs

## RACCOMANDAZIONI DI PROFILASSI

- **Low dose aspirin (100 mg)** in pz con 0/1 fattore di R
- **LMWH a dosi profilattiche o warfarin (INR 2-3)** in pazienti con 2 o più fattori di R per 4-6 mesi
- ASA ha un suo razionale perché le immunoglobuline interferiscono con l'adesione e l'attivazione piastrinica da IMiDs, ma in una sistematica review su 1126 pts VTE in 1,4% in paz in LMWH vs 10.7% in paz in ASA (paz a basso R)

59. Al-Ani F, Bermejo JM, Mateos MV, et al. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide - A systematic review. *Thromb Res.* 2016;141:84-90

## RACCOMANDAZIONI DI PROFILASSI

- Nonostante queste raccomandazioni la residua incidenza di VTE rimane alta.
- Sono allo studio nuovi risk assessment model (RAM)
- Nuove strategie di tromboprofilassi (DOAC?- Apixaban 2.5 twice daily/rivaroxaban 10 mg/die) → piastrinopenia, insuff renale, età avanzata

# profilassi e terapia anticoagulante nel paziente oncologico

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Aspirin 81 mg daily vs. rivaroxaban 10 mg daily for 6 months in Myeloma (NCT03428373) [50]	Age 18–90 years Newly diagnosed or relapsed/refractory myeloma On lenalidomide-dex amethasone based therapy	Creatinine clearance < 15 ml/min Platelet < 50,000/ $\mu$ l Major bleeding in the past 3 months Recent anticoagulation or on antiplatelet therapy Previous lenalidomide maintenance therapy Allergies to any of the study drugs History of gastric or duodenal ulcer
Rivaroxaban 10 mg daily vs. placebo for 6 months in solid tumors (CASSINI trial) (NCT02555878) [54, 55]	Histologically confirmed solid malignancy ECOG PS of 0–2 KS $\geq$ 2 Creatinine clearance $\geq$ 30 ml/min	Primary brain tumor Known history of brain metastases Bleeding diathesis, hemorrhagic lesions, active bleeding, and other conditions with high risk for bleeding Hematologic cancers except lymphoma Platelet < 50,000/ $\mu$ l, life expectancy $\leq$ 6 months
Apixaban 2.5 mg bid vs. placebo for 6 months (AVERT trial) (NCT02048865) [57, 58]	Newly diagnosed cancer or progression of cancer after complete or partial remission Initiating a new course of chemotherapy with a minimum intent of 3 months therapy KS $\geq$ 2 Age $\geq$ 18 years	Conditions at increased risk of significant bleeding Liver insufficiency (ascites, cirrhosis, encephalopathy, jaundice, albumin < 3.5 g/dl, total bilirubin > 25 $\mu$ mol/L, transaminases > 2 $\times$ ULN, GGT > 3 $\times$ ULN, ALP > 3 $\times$ ULN Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma of the skin, acute leukemia, myelodysplastic syndrome Planned stem cell transplant Life expectancy < 6 months Renal insufficiency (GFR < 30 ml/min) Pregnancy Anticoagulation with vitamin K antagonists, low-molecular-weight heparin or other oral anticoagulants Weight < 40 kg Platelet < 50,000/ $\mu$ l Known allergies in ingredients contained in apixaban Use of any contraindicated medications with apixaban

Drugs (2019) 79:621–631  
<https://doi.org/10.1007/s40265-019-01084-2>

LEADING ARTICLE



## Direct Oral Anticoagulants in the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: New Insights from Randomized Controlled Trials

Cristhiam M. Rojas-Hernandez<sup>1</sup> · Thein Hlaing Oo<sup>1</sup>

Published online: 23 March 2019  
 © Springer Nature Switzerland AG 2019

# profilassi e terapia anticoagulante nel paziente oncologico PDTA

Short review

Venous thromboembolism and cancer: Current and future role of direct-acting oral anticoagulants<sup>☆,☆☆</sup>



Maria Cristina Vedovati<sup>\*</sup>, Michela Giustozzi, Cecilia Becattini  
Journal and Cardiovascular Medicine - Stroke Unit, University of Perugia, Italy

M.C. Vedovati, et al.

Thrombosis Research 177 (2019) 33–41

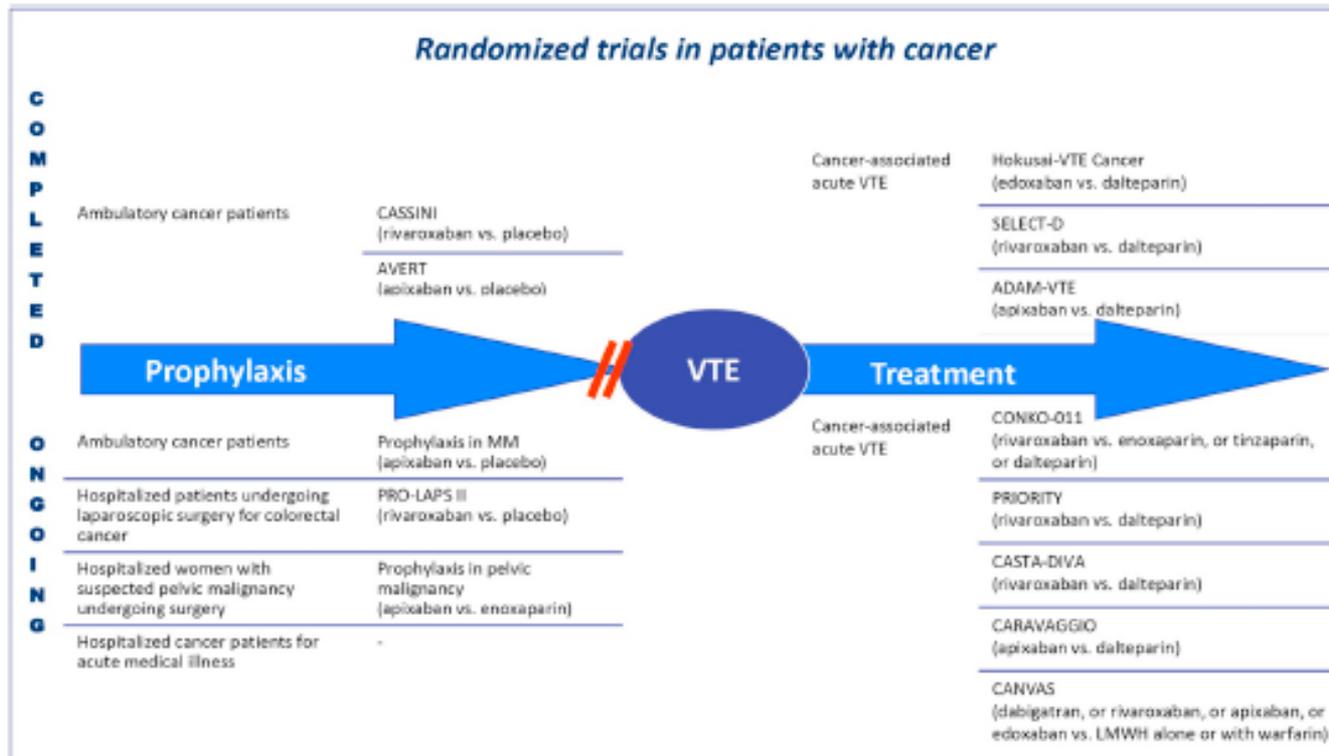
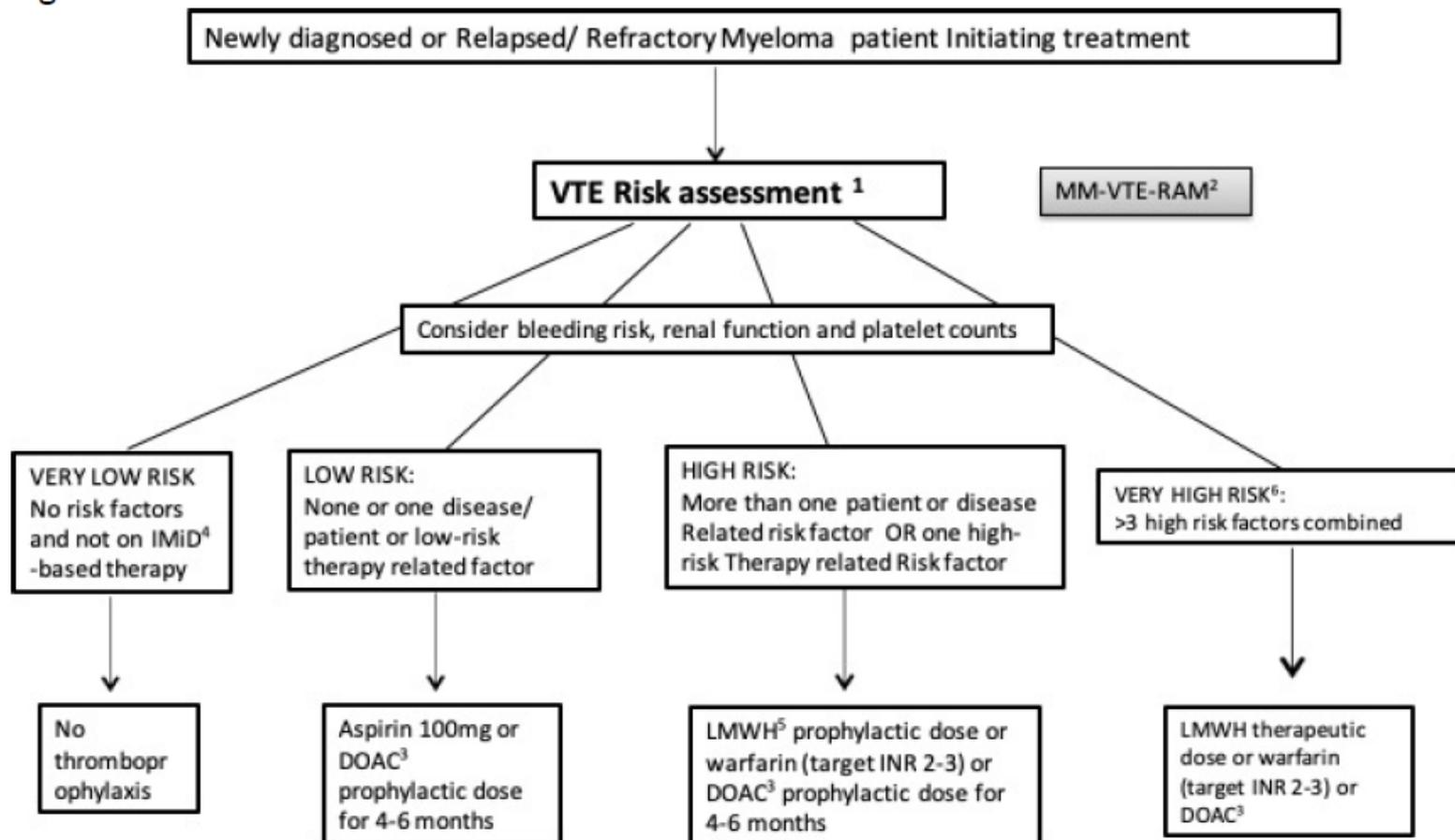


Fig. 1. Summary of randomized trials on DOACs in patients with cancer.

Figure 1



# TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

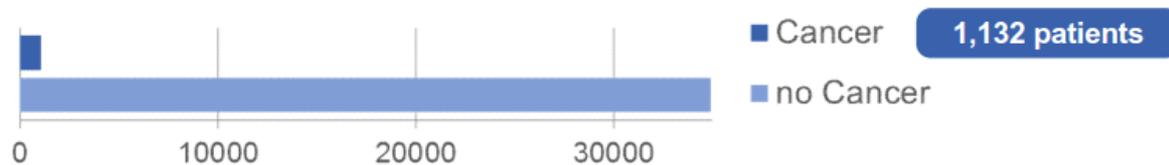
## Obiettivi del trattamento

- Prevenire la morte da embolia polmonare
- Prevenire la progressione e la recidiva di TEV sintomatico
  - 25% di recidiva sintomatica di TEV nei primi 3 mesi di trattamento inadeguato
- Prevenire o ridurre le complicazioni a lungo termine
  - Sindrome post-trombotica, 25% a 2 anni
  - Ipertensione polmonare cronica, 4% a 2 anni
- Ridurre al massimo il rischio di sanguinamento e altri effetti avversi

# DOAC E CANCRO

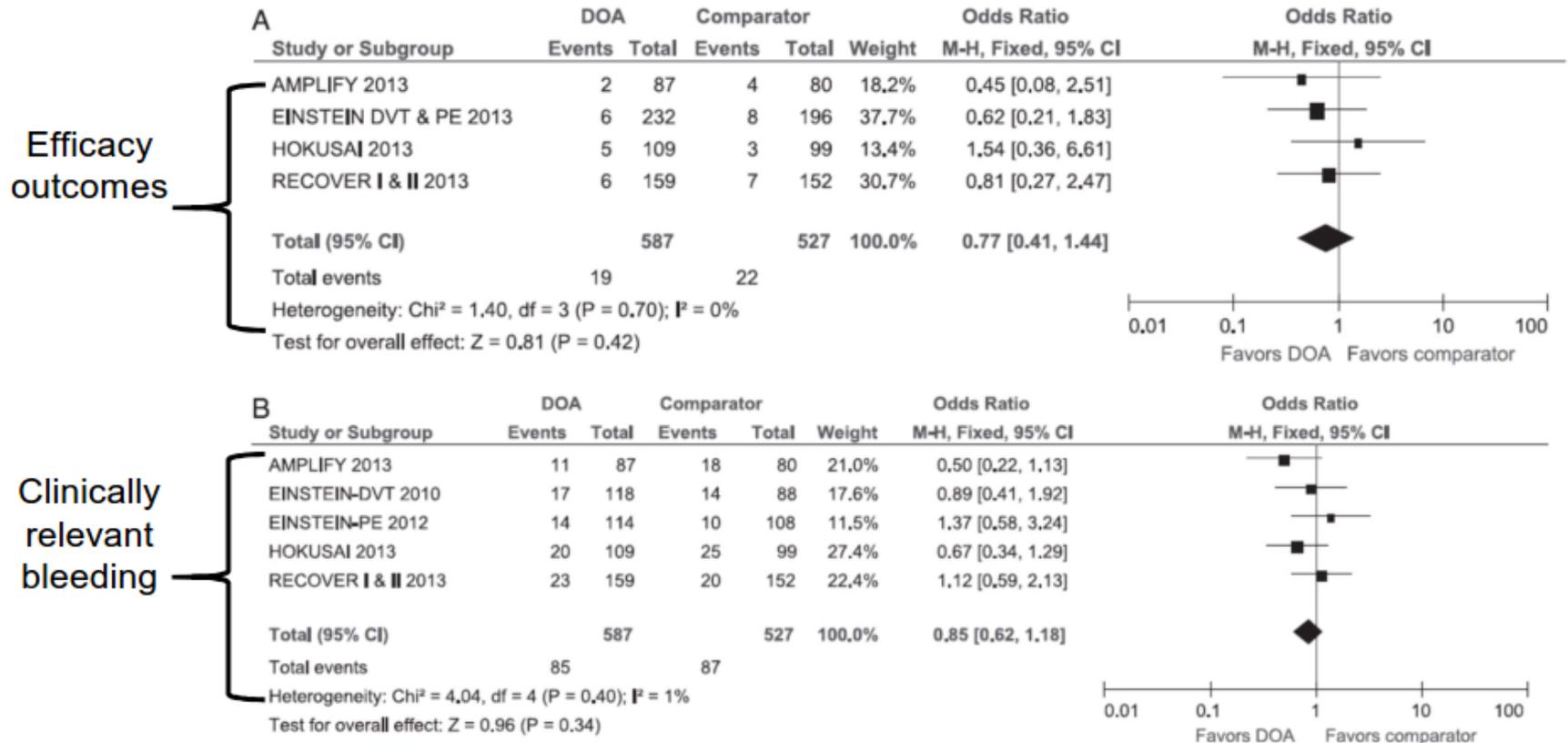
## Treatment of VTE in cancer patients NOACs

### Phase III NOAC trials including more than 30.000 patients



Drug	Trial name	cancer patients (%)
	EINSTEIN-PE	4.6
	RE-COVER	4.8
	RE-MEDY	2.1
	AMPLIFY	2.7
	Edoxaban	Hokusai-VTE

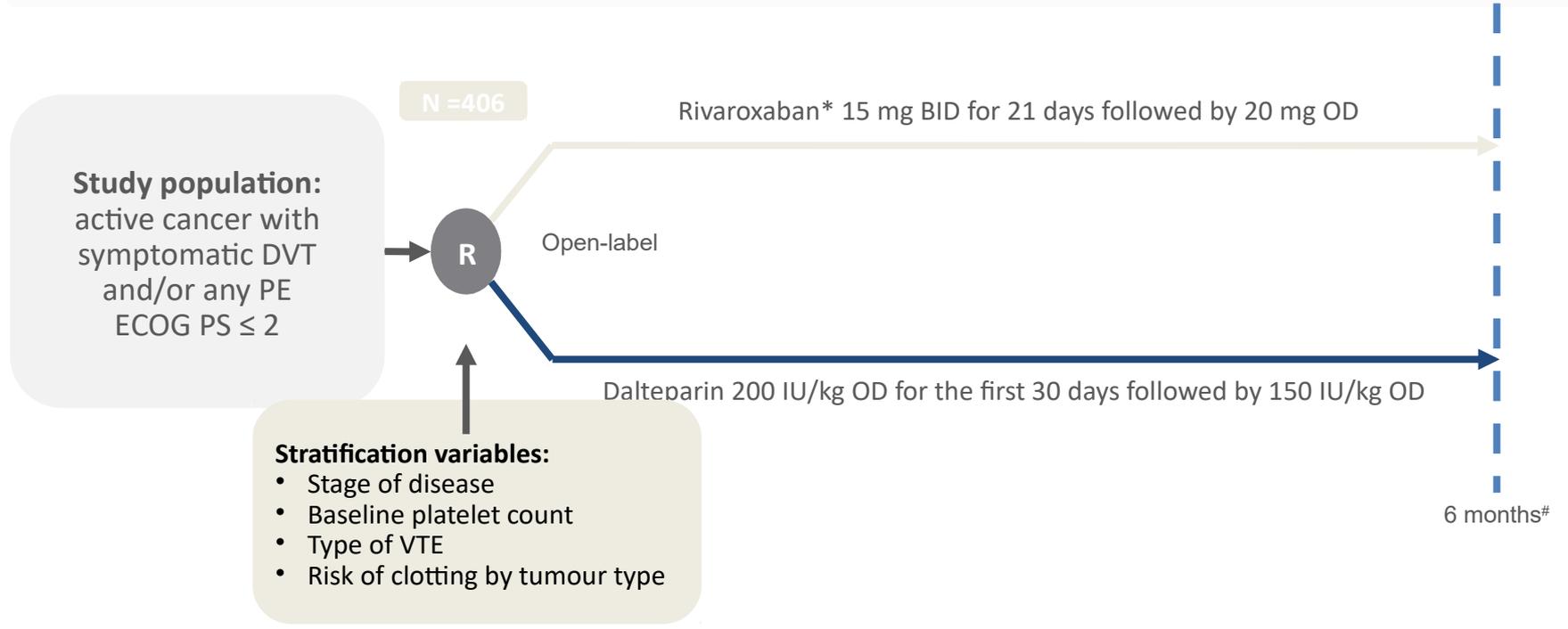
# Efficacy and safety of DOACs in patients with cancer



studio prospettico, randomizzato, in aperto, multicentrico che ha coinvolto solo centri inglesi e che si pone l'obiettivo di confrontare la dalteparina (EBPM indicata per il trattamento esteso e la prevenzione di recidive di TEV in pazienti con cancro) con rivaroxaban in **406 pazienti** con cancro attivo e TVP sintomatica e/o EP per un periodo complessivo di 6 mesi.

## Select-D: Phase III Study Comparing Rivaroxaban versus Dalteparin for the Treatment of Cancer Associated Thrombosis

**Study design:** Prospective, randomized, open-label, multicentre pilot phase III study



Il tasso di recidive di TEV a 6 mesi (outcome primario) è stato dell'11% per i pazienti in dalteparina e del 4% nei pazienti in rivaroxaban.

\* Young A et al, Thromb Res 2016;140:S172–S173; EudraCT number: 2012-005589-37; Bach M et al, Thromb Haemost 2016;116:S24–S32; Data on File

# TEV Confermato da obiettività

**1050 pz randomizzati e stratificati per rischio di sanguinamento e necessità di riduzione del**

**R**

N:~1000  
1:1

## HOKUSAI CANCER

LMWH → edoxaban 60 mg od\*

5° giorno

dalteparin  
200 IU/kg

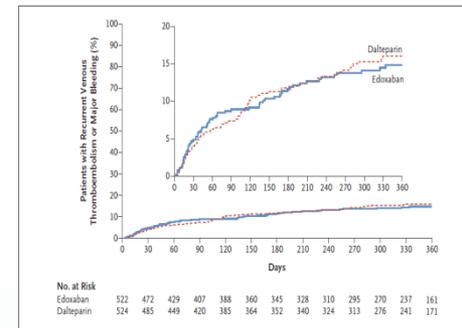
dalteparina  
150 IU/kg

Giorno 0

Giorno 30

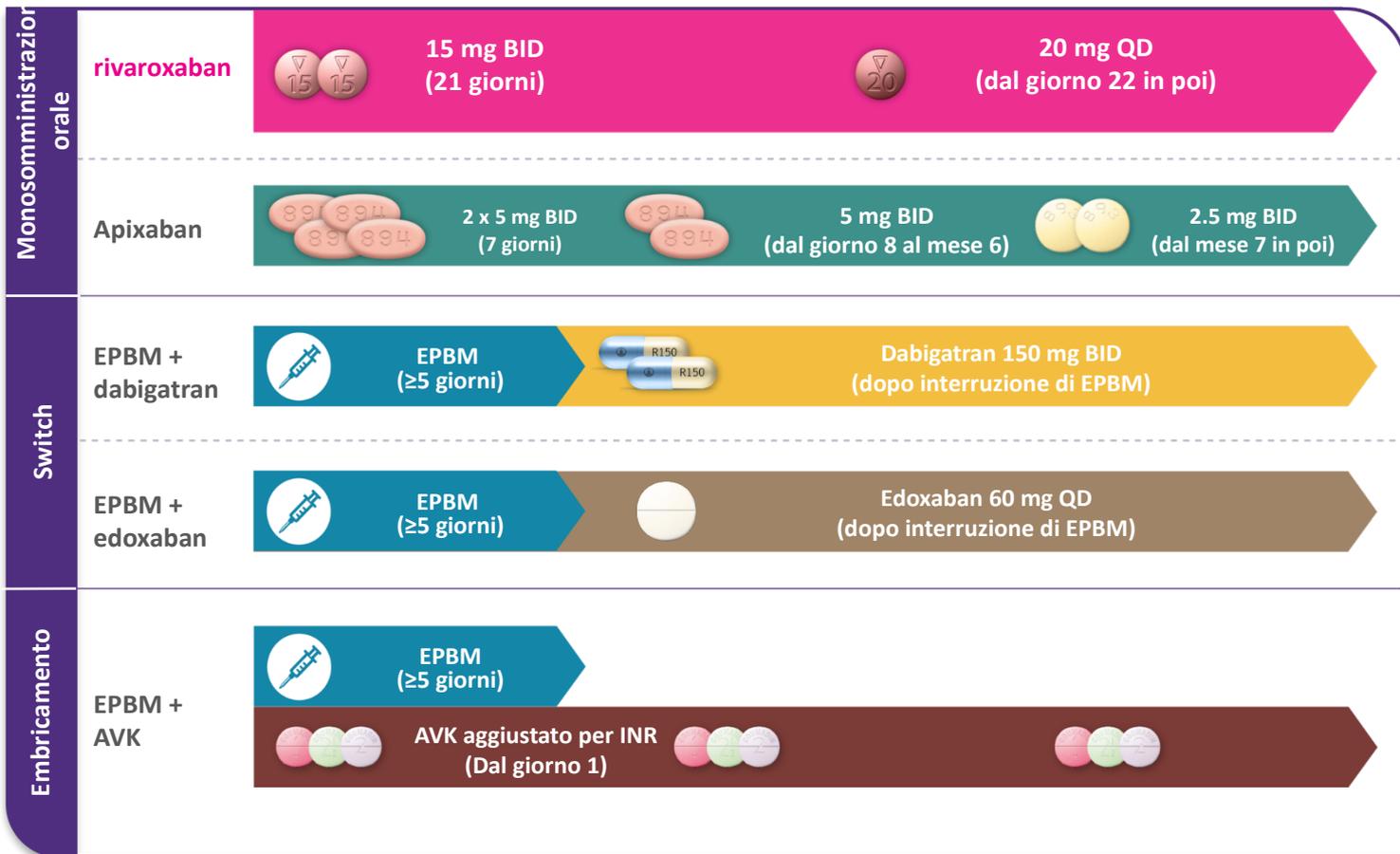
12 Mese

\* Aggiustamento a 30 mg per pz con peso < 60 kg, ClCr compresa fra 30 e 50 mL/min, e uso concomitante di potenti inibitori della p-Gp



# HOKUSAI CANCER Phase III Study Comparing Edoxavan versus Dalteparin for the Treatment of Cancer Associated Thrombosis

# TEV: le fasi della malattia e opzioni approvate di trattamento



# Test di valutazione dello stato di anticoagulazione in corso di terapia con NOACS

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
aPTT				
TT				
dTT, ECT				
Anti-FXa assays				
PT				
INR				

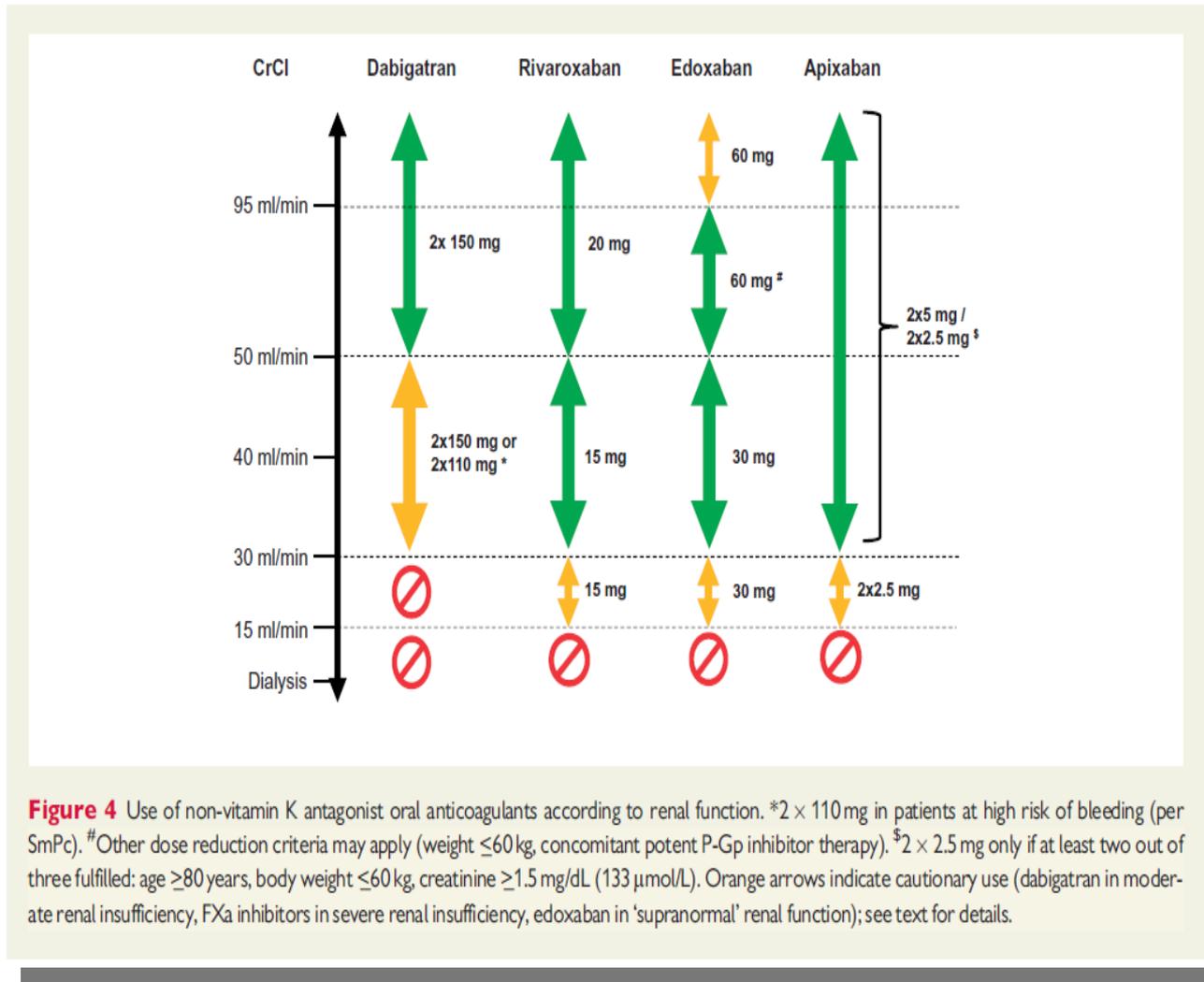
Time of last NOAC dose should always be considered when interpreting test results

Green = quantitative; orange = qualitative only; red = not applicable

FXa, activated Factor X

Adapted from: Heidbuchel et al. Europace 2015; Dabigatran®: EU SPC, 2015; Rivaroxaban: EU SPC, 2015; Apixaban: EU SPC, 2015; Edoxaban: EU SPC, 2015

## Utilizzo per diversi classi di funzionalità renale (Insufficienza renale o funzionalità superiore al normale)



## TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO come scegliere il trattamento

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

## TRATTAMENTO INIZIALE (PRIMI 30 GIORNI)

- È raccomandato l'impiego di EBPM / Fondaparinux sc ( off label per il trattamento protratto)
- Può essere considerato l'utilizzo di **Edoxaban** (raccomandazione di categoria 1) o **Rivaroxaban** con l'esclusione dei pazienti affetti da neoplasie del tubo digerente o in terapia con farmaci con forti interazioni (vedi tabelle ERHA allegate)

**Table 4** Anticipated effects of common anticancer drugs on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants plasma levels

	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, Oxalplatin	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 induction, strong P-gp inhibition; 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				

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

## TRATTAMENTO INIZIALE (PRIMI 30 GIORNI)

- Si suggerisce l'uso dei DOACs nei paz con diagnosi acuta di tromboembolismo venoso a basso rischio di sanguinamento e in assenza di interazioni farmacologiche , si suggerisce l'uso di EBPM in paz ad alto rischio di sanguinamento o con piastrinopenia ( o a rischio di)
- L'utilizzo del DOAC ( qualunque molecola) nel paziente oncologico può comunque essere preso in considerazione se paziente in remissione di malattia

- 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)

## CASI PARTICOLARI

- **Trombolisi:** da valutarsi solo nei casi in cui vi è pericolo per la vita del paziente considerando il rischio di sanguinamento (valutare possibilità di trombectomia meccanica)
- **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.

# FARMACI E DOSAGGI

- **Enoxaparina sodica** 100 U.I. antiXa/kg sc ogni 12 ore
- **Parnaparina sodica** 100 U.I. antiXa /kg sc ogni 12 h
- **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, fondaparinux (considerare dosi diverse se peso < 50 kg: 5mg/die, peso > 100 kg 10 mg/die)
- **\*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 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 (Arixtra®):

<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

Eparina a basso peso molecolare

<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

## TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO

- **È raccomandato l'uso 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 (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.

# 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 ed eGFR normale )
- Riprendere la terapia anticoagulante a dosi piene a emostasi sicura
- (vedi raccomandazioni aziendali per la gestione della terapia anticoagulante nel perioperatorio)

# 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 7-10 giorni dall'inizio della terapia con EBPM a dosi piene.

## 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 sintomatiche

## TROMBOFLEBITI SUPERFICIALI

- È indicato trattamento con Fondaparinux (Arixtra®) da 2.5 mg per 35 giorni, o in alternativa eparina a basso peso molecolare a dose profilattica ( off label).
- 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.

# PIASTRINOPENIA

- $\text{Plt} > 50.000$  mmc: trattamento anticoagulante a dosi piene
- $\text{Plt} 25.000 - 50.000$  mmc : EBPM dosi dimezzate .  
Terapia antocoagulante orale controindicata
- $\text{Plt} < 25000$  mmc: STOP anche EBPM

# PIASTRINOPENIA

**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)
A	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</math> 50 <math>\times</math> 10<sup>9</sup>/L</li> <li>● <i>If target not achieved/possible</i>: monitor closely and consider LMWH dose reduction (50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Maintain PLT <math>\geq</math> 40-50 <math>\times</math> 10<sup>9</sup>/L</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 <sup>9</sup> /L and support therapeutic AC †		
Acute and lower risk of thrombus progression ¶	25 $\leq$ PLT < 50	–	LMWH dose reduction by 50% or prophylactic doses	
	PLT < 25	–	Temporarily discontinue AC §	
Sub-acute or chronic (> 30 days since index VTE)	25 $\leq$ PLT < 50	–	LMWH dose reduction by 50% or prophylactic doses	Half-dose enoxaparin
	20 $\leq$ PLT < 50	Prophylactic dose AC	–	–
	PLT < 25	–	Temporarily discontinue AC	Temporarily discontinue enoxaparin ††
	PLT < 20	Temporarily discontinue AC ‡‡	–	–

# TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA TROMBOTICA IN CORSO DI TERAPIA ANTICOAGULANTE

## **A) 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 EPC4)

## **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

# CONTROINDICAZIONI A TERAPIA ANTICOAGULANTE:

- **ASSOLUTE:**
- sanguinamento SNC in atto o recente
- sanguinamento maggiore attivo
  
- **RELATIVE :**
- 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

# RISCHIO EMORRAGICO

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

Età > 65  
Age >75  
Precedente emorragia  
cancro  
Cancro metastatico  
Insufficienza renale  
Insufficienza epatica  
Thrombocitopenia  
Progresso ictus  
Diabete  
Anemia  
Terapia antiaggregante  
Scarso controllo della anticoagulazione  
Comorbidità  
Recente chirurgia  
Frequenti cadute  
Alcohol abuso

## Categorie di rischio emorragico

Basso rischio: 0

Rischio moderato: 1

Rischio alto = >2

**NON SCORE VALIDATI**

Basso rischio = 0.8% anno

Rischio moderato = 1.6% anno

Altro rischio = 6.5% anno