



PROFILASSI E TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO E DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NEI PAZIENTI CON NEOPLASIA

Revisione 2020

Gruppo di Studio sulla Cardioncologia

Coordinatori: Monica Anselmino, Antonella Fava, Mauro Giorgi

A cura del sottogruppo:

"Aggiornamento delle raccomandazioni relative alla gestione della terapia anticoagulante ed elaborazione di un documento per la sospensione del piano terapeutico riferito ai DOAC"

Eloise Beggiato - Referente, Mario Bazzan, Barbara Botto, Anna Cammarata, Sarah Dogliani, Ivan Facilissimo, Fulvio Pomero, Patrizia Pregno, Roberta Re, Gualtiero Trucco, Antonella Vaccarino

Documento approvato dai Coordinatori del Gruppo di Studio



Profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti con Neoplasia

INDICE

| | |
|-----------|--|
| 1. | Scopo |
| 2. | Campo di applicazione |
| 3. | Modalità Operative: profilassi, diagnosi TEV, trattamento TEV |
| 4. | Appendice |
| 5. | Bibliografia |

Redazione:

Coordinatore: Eloise Beggiato SC Ematologia U Dip. Oncologia Città della Salute e della Scienza di Torino

Autori:

- Mario Bazzan Trombosi ed Emostasi CMID Ospedale S. Giovanni Bosco Torino
- Barbara Botto SC Ematologia Città della Salute e della Scienza di Torino
- Anna Cammarata SC Cardiologia Ospedale di Chivasso
- Sarah Dogliani SC Cardiologia Ospedale di Savigliano
- Ivan Facilissimo SC Oncologia Ospedale S. Giovanni Bosco Torino
- Antonella Fava SC Cardiologia U Città della Salute e della Scienza di Torino
- Mauro Giorgi SC Cardiologia U Città della Salute e della Scienza di Torino
- Fulvio Pomero SC Medicina Interna Ospedale Michele e Pietro Ferrero Verduno
- Patrizia Pregno SC Ematologia Città della Salute e della Scienza di Torino
- Roberta Re SC Medicina Interna Ospedale S Andrea Vercelli
- Gualtiero Trucco Cardiologo Specialista
- Antonella Vaccarino SSD Ematologia e Mal. Trombotiche Ospedale S. Giovanni Bosco Torino

Documento verificato e approvato in data 1/12/2020



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) ≥ 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) ma va considerata nei pazienti ad alto rischio (vedi sezione relativa alla terapia della trombosi CVC relata 3.4)
- Nel paziente ricoverato la profilassi è fortemente raccomandata in presenza di condizioni acute internistiche. L'indicazione va valutata utilizzando il Padua Prediction Score (PPS) (vedi appendice).
- Nei pazienti affetti da mieloma multiplo in trattamento con talidomide, lenalidomide o pomalidomide si raccomanda:
 - alto rischio (≥ 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

Per la valutazione del rischio vedi appendice

- 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 (anche laparoscopica)
- 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 l'uso dei DOAC al momento in Italia non è in label tranne che per la chirurgia ortopedica (PTA e PTG)
- 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 con eparina.



Aggiustamenti di dose in caso di alterazione della funzionalità renale:

Eparina a basso peso molecolare

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

Fondaparinux

| <i>Clearance della creatinina</i> | <i>Dose</i> |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| > 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 |

Nei pazienti con insufficienza renale severa considerare uso di eparina non frazionata

3.1.3 Controindicazioni alla profilassi farmacologica

- 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 ITER DIAGNOSTICO DEL TEV NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

I pazienti con cancro sono a rischio di emorragie ma anche di complicanze trombotiche in relazione allo stato di ipercoagulabilità. La trombosi può precedere di mesi la diagnosi oppure può complicare la terapia o periodi di ospedalizzazione.

TEV sintomatico può colpire il 10% dei pazienti e nei reperti autoptici si è riscontrato fino al 30-50% dei pazienti con neoplasie a più alto rischio trombotico (es ca. del pancreas o del polmone)

Tra i fattori di rischio bisogna tener presente le sostanze pro-coagulanti prodotte dal tumore, la possibilità di invasione e/o compressione locale oltre ai comuni fattori correlati alle caratteristiche cliniche del paziente (es obesità, pregresso TEV, alterazioni trombofiliche, ipomobilità...)

Dal punto di vista clinico, i pazienti possono essere asintomatici ma anche avere sintomi eclatanti.

Tra i sintomi di più frequente riscontro, per quanto riguarda la **TVP**: edema e/o senso di peso, dolore, arrossamento e calore. Per la **EP**: dispnea, dolore toracico oppressivo e pleurítico, cardiopalmo, sincope, emottisi ecc

Negli ultimi 3 anni almeno 3 grandi società scientifiche hanno affrontato il problema della diagnostica del TEV (ASH 2018, ESC 2019, NICE 2020).

Le moderne strategie diagnostiche per il tromboembolismo venoso (TEV) incorporano la valutazione della probabilità pretest (PTP; prevalenza). La capacità dei test diagnostici di identificare o escludere correttamente la TEV è influenzata dalla prevalenza di TEV e dalle caratteristiche di accuratezza del test. E' di fondamentale importanza la probabilità clinica che deve essere valutata mediante score che valutano la probabilità pre-test (l'obiettivo diagnostico del test è "rule in" ovvero l'85% di probabilità di TEV o "rule out" ovvero la possibilità < 2% di avere un TEV nei 3 mesi successivi).

Gli score di previsione clinica più ampiamente convalidati ed utilizzati sono lo score di **Wells per PE e DVT** e lo score di **Ginevra per PE** ("EP probabile" o "EP improbabile"), entrambi sono stati convalidati in una popolazione ambulatoriale e lo score di Wells è stato convalidato anche in una popolazione ospedaliera.

Per quanto riguarda la DVT, lo score di Wells è quello maggiormente studiato, può essere utilizzato con 3 livelli (probabilità bassa, media, alta).

Lo score di **Wells modificato** contempla tutti gli item dello score di Wells originale con l'aggiunta



di un punteggio relativo alla storia di pregressa DVT, esso ci dà un risultato a 2 livelli (DVT probabile, DVT non probabile se score di 1 o meno).

Secondo l'American Society of Hematology (ASH) per i pazienti a basso rischio di TEV, l'utilizzo del D-dimero come test iniziale riduce la necessità di imaging diagnostico. Per i pazienti ad alto rischio di TEV, l'imaging è necessario.

Il **D-Dimero** è un esame altamente sensibile ma assai poco specifico e la sua specificità scende ulteriormente nei soggetti oltre i 50 anni di età per attestarsi attorno al 10% nei soggetti di 80 anni. Parecchi studi, compresi alcuni prospettici di gestione su ampie casistiche, hanno evidenziato che la soglia di D-dimero *correlata* in funzione dell'età è da preferire alla soglia standard (normalmente 500 ng/ml). In pratica, per valore aggiustato di D-dimero s'intende il valore soglia ottenuto moltiplicando x 10 ogni decade di età oltre i 50 anni. Le nuove linee guida pertanto suggeriscono che si dovrebbe impiegare il test del D-dimero usando un “*cut-off*” adattato all'età o adattato alla probabilità clinica, in alternativa al “*cut-off*” fisso standard.

Flogosi, ustioni, infezioni e **neoplasie** possono incrementare il valore senza necessariamente avere patologie trombotiche in atto mentre il ben più raro evento di mancanza di incremento di ddimero (falsi negativi) in presenza di trombosi può essere correlato a: ipofibrinolisi, esordio dei sintomi da più di 7-10 giorni, assunzione di anticoagulante in vicinanza della determinazione, presenza di trombosi limitata (piccoli trombi), utilizzazione di metodi poco sensibili.

- ➔ Di fondamentale importanza un dosaggio del D-dimero altamente sensibile.
- ➔ A differenza dei pazienti non oncologici, il dosaggio del D-Dimero è di poco aiuto in quanto verosimilmente inficiato dalla presenza di neoplasia e il valore verosimilmente elevato non è necessariamente indicativo di processo trombotico in atto.

3.2.1 Diagnosi di Embolia Polmonare

Una **radiografia del torace** al basale può essere utile per identificare una diagnosi alternativa e potenzialmente evitare ulteriori immagini diagnostiche se non necessarie (in relazione all'elevata quantità di radiazioni già erogate al paziente per le indagini strumentali necessarie per stadiazione e follow up). La radiografia del torace però non è mandatoria in tutti i pazienti ma serve sicuramente se si pensa di utilizzare la scintigrafia come successivo step di indagine in quanto i pazienti con una



radiografia toracica anormale hanno maggiori probabilità di avere una scintigrafia non diagnostica (in questo caso la CTPA è da preferire a meno che non ci siano controindicazioni alla CTPA). La probabilità di una scintigrafia polmonare non diagnostica è influenzata dalla presenza di malattia polmonare ed età avanzata del paziente per la verosimile presenza di patologia polmonare pre-esistente.

La **scintigrafia polmonare VQ** è preferibile alla CTPA per limitare l'esposizione alle radiazioni. CTPA è preferibile quando la scansione VQ non è fattibile (LG ASH 2018).

E' necessario che i risultati dei test siano ottenuti in condizioni ottimali. Se la scansione VQ non è diagnostica, è necessario prendere in considerazione ulteriori test con ecodoppler degli arti inferiori o CTPA.

E' fondamentale ricordare che la disponibilità di scintigrafia è limitata nel tempo (difficilmente è un esame che può essere eseguito in notturno e nei festivi) e molti centri ospedalieri non dispongono di tale esame rendendo quindi la angio-tac l'esame di scelta con l'eccezione di pazienti con severa insufficienza renale, allergia a mdc o gravide nei quali mantiene un ruolo di rilievo.

E' comunque verosimile che l'esposizione alle radiazioni con i test diagnostici abbia una tale evoluzione che la prossima generazione di scanner TC probabilmente rivaleggerà con l'esposizione alle radiazioni della scansione VQ.

Esame **angio tac** è sempre più in grado di rilevare piccoli trombi (es. EP subsegmentale) dove la rilevanza clinica di tali risultati rimane poco chiara e può risultare in un trattamento anticoagulante non necessario. La valutazione del PTP e della probabilità di malattia può aiutare nell'imaging di popolazioni appropriate.

L'esame può risultare non diagnostico se sono presenti artefatti da movimento o tempi impropri del mdc che creano una conseguente opacizzazione insufficiente delle arterie polmonari alla CTPA.

Nelle linee guida **ESC 2019** viene posto l'accento sull'importanza della **stratificazione del rischio**. Una volta che la diagnosi di Embolia Polmonare sia confermata, è importante estendere la valutazione del ventricolo destro mediante *imaging* o dei biomarcatori di danno miocardico (troponine, peptide natriuretico atriale) anche ai pazienti con PESI basso o sPESI uguale a 0 in quanto la mortalità precoce era oltre 4 volte più frequente nei pazienti con disfunzione del Vdx



rispetto a quella dei rimanenti pazienti senza disfunzione ventricolare destra. Un rischio aumentato si rilevava anche nei pazienti con innalzamento dei biomarcatori. E' quindi opportuno effettuare una valutazione iniziale che comprenda l'*imaging* del ventricolo destro (mediante ecocardio o CTPA) e/ o l'*assessment* ematochimico del danno miocardico anche nei soggetti a basso rischio in quanto condiziona le successive strategie di gestione.

Secondo le NICE 2020 se il sospetto di EP è basso può essere di aiuto utilizzare i criteri “rule-out” denominati PERC-rule per ridurre il numero di esami strumentali non necessari.

Se invece il sospetto clinico è di EP probabile (con Wells score a 2 livelli o Ginevra) è necessario eseguire una CTPA (o una scintigrafia se la TAC è controindicata); se tale esame risultasse negativo è necessario eseguire ulteriori accertamenti (es.eco-doppler arti inferiori se sospetto la presenza di DVT concomitante) oppure scintigrafia polmonare.

Se la EP è “unlikely” eseguire il D-dimero e se risultasse positivo procedere con la CTPA, se invece negativo ricercare diagnosi alternative.

EP ricorrente.

E' possibile iniziare con il D-dimero per escludere l'EP ricorrente in una popolazione con PTP improbabile.

I pazienti con un D-dimero positivo o quelli che hanno una probabile PTP dovrebbero essere sottoposti a CTPA.

Spesso per valutare la probabilità di trombosi ricorrente si utilizzano gli *score di Wells e di Ginevra* *sebbene non siano stati specificamente convalidati* per i pazienti con sospetta *EP ricorrente* ma in virtù del fatto che contengono l'item “precedente TEV”.

Un D-dimero negativo in una popolazione a basso rischio esclude l'EP e non sono necessari ulteriori test o anticoagulanti.

Sono disponibili dati limitati sull'utilità del *D-dimero per i pazienti in terapia anticoagulante* che presentano una sospetta embolia polmonare ricorrente.

Di fondamentale importanza poter disporre di imaging precedente per un confronto con quello corrente per determinare se i risultati sono nuovi e rappresentano EP ricorrente. Pazienti con CTPA normale alla fine del trattamento possono ancora avere difetti residui sulla scintigrafia che può mostrare una risoluzione più lenta. Per pazienti con sospetta recidiva di EP, un nuovo difetto di ventilazione-perfusione alla scintigrafia VQ o nuovo trombo nelle arterie polmonari che non era stato precedentemente notato su CTPA è da considerare diagnostico per EP ricorrente.

3.2.2 Diagnosi di TVP degli arti inferiori

Le Linee guida NICE 2020 consigliano nei pazienti con DVT probabile ovvero in coloro che hanno uno score di Wells >2 di eseguire un ecocolor doppler prossimale o dell'intera gamba e se risultasse negativo di eseguire un dosaggio del D-Dimero; se l'esame doppler non è disponibile entro 4 ore eseguire il dosaggio del D-dimero e iniziare la terapia anticoagulante se il paziente non è ad elevato rischio emorragico e appena disponibile eseguire l'ecodoppler.

Se il D-dimero è positivo e l'ecodoppler è negativo non è indicato proseguire con la terapia anticoagulante ma ripetere comunque l'ecodoppler a distanza di 6-8 giorni.

Se il paziente ha, secondo lo score di Wells un "DVT unlikely" è indicato sempre dosare il D-dimero e solo se positivo eseguire un eco-doppler (se risulta negativo, considero DVT esclusa)

TVP ricorrente (estremità inferiore).

E' opportuno iniziare con il dosaggio del D-dimero per escludere la TVP ricorrente in una popolazione con PTP improbabile. I pazienti con D-dimero positivo o quelli con probabile PTP devono essere sottoposti a ecocolor doppler degli arti inferiori.

In questo caso è più indicato utilizzare lo score di Wells modificato per valutare la probabilità clinica di sospetta TVP ricorrente.

Ci sono dati limitati sull'utilità del D-dimero *per i pazienti in terapia anticoagulante* che presentano una sospetta TVP ricorrente.

Anche in questo caso se il sospetto clinico rimane alto dopo un'ecodoppler negativo, si può prendere in considerazione la ripetizione seriata dell'esame.



E' utile poter disporre di imaging precedente per un confronto con quello corrente per determinare se i risultati sono di nuova insorgenza e rappresentano una TVP ricorrente. Si considera tale se vi è il coinvolgimento di un nuovo segmento venoso o un aumento della non compressibilità > 4 mm del diametro venoso in una regione con precedente trombo.

Un'ecografia di follow-up per pazienti con TVP degli arti inferiori o superiori *al momento della sospensione dell'anticoagulante* può documentare qualsiasi trombo residuo alla fine del periodo di trattamento. Ciò fornisce una linea di base con cui confrontare eventuali immagini ecografiche successive se i pazienti presentano una sospetta recidiva e si sottopongono a successivi test ecografici.

3.2.3 Diagnosi di TVP degli arti superiori

Nel sospetto di TVP arti superiori è indicato utilizzare il punteggio **Constans** dicotomizzato (dove il punteggio ≤ 1 è improbabile e ≥ 2 è probabile).

Un D-dimero negativo esclude la TVP degli arti superiori e non sono necessari ulteriori test o anticoagulanti. Se il sospetto clinico rimane alto dopo un'ecodoppler iniziale negativa, si potrebbe prendere in considerazione l'ecografia ripetuta a distanza di alcuni giorni.

Il “*trend*” temporale di questi ultimi anni che vede un aumento delle diagnosi di Embolia Polmonare senza un concomitante aumento della mortalità per tale causa, fornisce la chiave di lettura in materia: abbiamo strumenti diagnostici più sensibili rispetto al passato ma bisogna stare attenti al problema dei falsi positivi e dell'eccesso di trattamento.

ESC 2019 → **diagnosi dell'embolia polmonare subsegmentaria isolata**: rimane persistente incertezza sull'accuratezza del riscontro di un embolo subsegmentario con la TAC, si consiglia di considerare tale reperto un possibile falso positivo e si suggerisce pertanto di rivalutare la diagnosi con il radiologo oppure chiedere una seconda opinione o considerare altre indagini (es ricerca TVP) prima di avviare una terapia anticoagulante che potrebbe risultare non necessaria e potenzialmente dannosa in relazione al rischio emorragico di una terapia anticoagulante a dose piena. Nei pazienti oncologici, infatti, si suggerisce di trattarla *non diversamente* dalle altre forme di embolia “maggiore”.

Indagini per la ricerca dell'ipertensione polmonare cronica post-tromboembolica: si raccomanda di valutare tutti i pazienti almeno con ecocardiogramma dopo 3-6 mesi dall'evento



acuto compresi quelli con forme asintomatiche ma a rischio di sviluppare ipertensione polmonare cronica post-tromboembolica (sulla base, ad esempio, delle caratteristiche ecocardiografiche alla diagnosi), tale indicazione può essere disattesa nei pazienti con prognosi infausta ma rimane di grande importanza nei pazienti oncologici con remissione della malattia.

3.3 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 del farmaco
- Disponibilità di antidoto
- Ospedalizzazione

3.3.1 Trattamento iniziale

È raccomandato l'impiego di EBPM sc, 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 , Rivaroxaban o Apixaban (**vedi appendice**) 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 sintomatica e nel riscontro incidentale di MTEV asintomatica 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 (qualsiasi 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 1) nelle TVP in caso di controindicazioni al trattamento anticoagulante (pazienti con sanguinamento attivo o con trombocitopenia prolungata e clinicamente rilevante) 2) in caso di tromboembolismo ricorrente nonostante adeguato trattamento anticoagulante 3) in aggiunta alla terapia anticoagulante in pazienti con progressione della trombosi nonostante terapia anticoagulante ottimale (linee guida ASCO)

3.3.2 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
- Dalteparina 200 U/Kg die per 1 mese, poi 150 U /Kg/die (farmaco comparatore in tutti i trial clinici con DOACs)
- 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 \leq 60 Kg oppure clearance della creatinina <50 oppure co-somministrazione dei seguenti inibitori della glicoproteina P: ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo).
- Apixaban (Eliquis) 10 mg x 2 /die per 7 di, seguito da 5 mg x 2/die (LG ANMCO 2020)**
- prescrizione su PT AIFA
- ***valutare con attenzione se effettuare la dose di carico dei DOACs se paziente di basso peso, se donna in età fertile, se recente (< 1 mese) sanguinamento, se recente chirurgia ($< 7-10$ di)*
- 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:

| <i>Clearance della creatinina</i> | <i>Dose</i> |
|-----------------------------------|--|
| 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

| <i>Clearance della creatinina</i> | <i>Dose</i> |
|-----------------------------------|--|
| ≥ 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.



3.3.3 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.

Vedi appendice per confronto LG fra differenti Società Scientifiche

3.3.4 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

3.3.5 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).

3.4 TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI DA CVC E GESTIONE DEL PAZIENTE PORTATORE DI CVC

3.4.1 Pz che necessitano di posizionamento CVC

- ecodoppler prima del posizionamento in chi ha avuto pregressa TVP, con sospetto clinico di trombosi o massa mediastinica bulky o che coinvolga i vasi. Se TC positiva per trombosi non necessario eseguire ecodoppler. Se TC negativa ed in presenza di fattori di rischio indicato eseguire ecodoppler pre-posizionamento
- valutare tipo di CVC da posizionare. Se possibile valutare il tipo di CVC sulla base della durata e del tipo di chemioterapia. CVC Port, Groshong e Hohn sono quelli a rischio minore quindi preferibili per terapie di lunga durata rispetto a PICC a maggior rischio trombotico

3.4.2 Pz portatore di CVC in terapia attiva

- **non terapia di profilassi a tutti**, ma sulla base di fattori di rischio. Utilizzare EBPM, enoxaparina 4000 U (se BMI >25 valutare 6000 U). Si rimanda al capitolo dedicato alla piastrinopenia per la riduzione dei dosaggi.
- **Fattori di rischio:**
 - pregressa trombosi da CVC
 - neoplasia ad alta massa/ bulky
 - malattia metastatica
 - terapia ormonale (non se LH-RH o progestinico; si se TMX, inibitori aromatasi, EP)
 - tipo neoplasia (K pancreas, k gastrointestinale , K polmone o ovaie, glioblastoma, malattia mieloproliferativa,)
 - trombofilia ereditaria (Mutazione FV Leiden e mutazione Protrombina) e trombofilia acquisita (positività anticorpi anti fosfolipidi, aumento FVIII , D-Dimero)
 - tipologia di CVC (rischio diverso fra PICC, Hohn ,Groshong)

- **terapia della trombosi CVC relata:**
- EBPM a dose scoagulante se conteggio piastrine di norma, per minimo 3-6 mesi indipendentemente dalla eventuale rimozione CVC.
 - Si rimanda al capitolo dedicato alla piastrinopenia per la riduzione dei dosaggi
 - se funzionante e in assenza di sospetta infezione il CVC, può essere lasciato in sede e utilizzato, va comunque rimosso se infezione evidente o sospetta, CVC malposizionato e a fine terapia oncologica.
- se CVC non funzionante eseguire almeno 5-7 giorni di terapia scoagulante poi rimuovere
- I farmaci trombolitici possono essere presi in considerazione solo in circostanze specifiche, quando il rischio trombotico è > rispetto a quello emorragico, nella fase acuta della trombosi (sintomi < 14 gg) in pazienti con sintomi gravi ed una buona prognosi. Si esegue instillazione di 2 mg di alteplase.
 - Se intolleranza a eparina utilizzo di fondaparinux o dicumarolici, DOACS non prescrivibili.

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

- Le TEP/TVP asintomatiche, diagnosticate con esami di imaging per la diagnosi, stadiazione o 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.**

3.6 TROMBOFLEBITI SUPERFICIALI

- È indicato trattamento con Fondaparinux 2.5 mg per 30-45 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 (<5) dalla crosse valutare la terapia anticoagulante a pieno dosaggio.



3.7 CONDIZIONI PARTICOLARI

3.7.1 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.

3.7.2 PIASTRINOPENIA

- **Pazienti in trattamento anticoagulante con eparina e PLTS >50.000/mmc** : trattamento a dosi piene
- **Pazienti in trattamento anticoagulante orale e PLTS >50.000/mmc** :
 - Pazienti in terapia con Warfarin : con conta piastrinica stabile proseguire con attento monitoraggio dell'INR, se conta instabile passare a terapia con eparina
 - Pazienti in terapia con DOAC . Per pazienti con PLTS tra 50.000/mmc e 100.000/mmc valutazione caso per caso. Considerare non solo la piastrinopenia nella valutazione del rischio ma anche la durata della piastrinopenia.
 - Mantenere DOAC solo se conta stabile, in assenza di interferenze farmacologiche e se paziente a basso rischio di sanguinamento.
 - Edoxaban $PLt > 50.000/mmc$: trattamento anticoagulante a dosi piene
 - Apixaban $PLTS > 75.000/mmc$: trattamento anticoagulante a dosi piene
 - Non disponibili dati su trattamento con Doac per pazienti con $PLTS < 50.000/mmc$

ESEGUIRE SEMPRE LA VALUTAZIONE DEL RICHIO EMORRAGICO

Tabella 17. Fattori di rischio di emorragia nei pazienti con cancro.

| FR correlati al paziente | FR correlati alla neoplasia | Biomarcatori |
|---|------------------------------------|---|
| Età | Tipo (istologia) | Conta piastrinica <50.000/mm ³ |
| Peso corporeo <50 kg | Sede/estensione | ClCr <30 ml/min |
| Comorbidità (insufficienza renale, insufficienza epatica, piastrinopenia, ulcera gastroduodenale, ecc.) | Stadio avanzato della malattia | Transaminasi >3 volte il valore normale |
| Fragilità (rischio cadute) | Terapia antineoplastica embriocata | |

ClCr, clearance della creatinina; FR, fattori di rischio.

Plts < 50.000/mmc in caso di

- **CAT acuto:**

1. se alto rischio di progressione della trombosi (TVP prossimale, TEP sintomatica segmentale o più prossimale, storia di pregresso TEV) EBPM a dosi piene con supporto trasfusionale per mantenere PLTS > 40-50.000/mmc
2. se basso rischio di progressione della trombosi (TVP distale, TEP subsegmentaria incidentale) dose di EBPM a dosi ridotte del 50% se PLTS tra 25.000/mmc e 50.000/mmc ,
3. sospensione se PLTS < 25.000/mmc

Se trasfusione piastrinica non possibile o controindicata valutare il posizionamento di filtro cavale rimovibile, da rimuoversi appena ripresa delle conta piastrinica e possibilta' di eseguire la terapia anticoagulante



- **CAT sub-acuto/cronico (> 30 GIORNI DA EVENTO) :**

- dose di EBPM a dosi ridotte del 50% se PLTS tra 25.000/mmc e 50.000/mmc , sospensione se PLTS < 25.000/mmc
- Tutti i pazienti in terapia eparinica devono eseguire controllo dell'emocromo ogni 3 settimane e in caso di peggioramento della piastrinopenia o recidiva trombotica bisogna escludere la comparsa di HIT (heparin induced Thrombocytopenia), utilizzare il 4T score per verificare il sospetto ed eseguire dosaggio anticorpi anti PF4 se score elevato; ripetere il 4T score nei giorni successivi o effettuare direttamente il dosaggio se score dubbio

3.7.3 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

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).



3.8 Controindicazioni alla TERAPIA ANTICOAGULANTE:

3.8.1 Controindicazioni ASSOLUTE

- Sanguinamento SNC in atto o recente
- Sanguinamento maggiore attivo

3.8.2 Controindicazioni RELATIVE:

- Sanguinamento cronico
- Piastrinopenia $<50.000/mm^3$
- 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

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).

3.9 ANTIDOTI DEI DOAC

In considerazione della breve emivita dei farmaci in caso di sanguinamento non particolarmente rilevante è sufficiente procedere la sospensione del farmaco .

In caso di sanguinamenti seri attivi o necessità di ripristinare un'emostasi normale in caso di procedure invasive/ interventi chirurgici può essere utile eseguire dosaggio dell'attività anticoagulante residua (test cromogenici anti Xa) e infondere agenti emostatici on antidoti specifici.



Agenti emostatici: complesso protrombinico (PCC) a 4 fattori (II, VII, IX, X) indicato l'utilizzo di 50 U/kg (possibile anche utilizzare aPCC, complesso protrombinico attivato)

Antidoti specifici : per edoxaban, rivaroxaban e apixaban è stato approvato l'utilizzo di Andexanet alfa (per la posologia si rimanda al foglio informativo del farmaco)

4. Appendice

KHORANA SCORE

| ⌚ KHORANA SCORE (rischio tromboembolico venoso nei pazienti neoplastici) | |
|--|--|
| Sede della neoplasia | |
| Ⓢ stomaco, pancreas (rischio molto elevato) | +2 |
| Ⓢ polmone, linfoma, neoplasie ginecologiche, vescica, testicolo (rischio elevato) | +1 |
| Conta piastrinica pre-chemioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$ | +1 |
| Emoglobina < 10 g/dl o uso di fattori di crescita per globuli rossi | +1 |
| Conta leucocitaria pre-chemioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$ | +1 |
| Indice di massa corporea ≥ 35 Kg/m² | +1 |
| PUNTEGGIO TOTALE | Ⓢ ≥ 3 alto rischio Ⓢ 1-2 rischio intermedio Ⓢ 0 basso rischio |

PADUA SCORE

| PADUA PREDICTION SCORE | |
|--|---|
| FATTORE DI RISCHIO | PUNTEGGIO |
| Carcinoma attivo | 3 |
| Precedente TEV (ad esclusione delle trombosi venose superficiali) | 3 |
| Ridotta mobilità | 3 |
| Condizione trombofilica nota | 3 |
| Trauma e/o chirurgia recente (≤ 1 mese) | 2 |
| Età avanzata (≥ 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 ≥ 30) | 1 |
| Trattamento ormonale in atto | 1 |
| SCORE TOTALE | <4 basso rischio di TEV ≥ 4 alto rischio di TEV |



VALUTAZIONE RISCHIO TROMBOTICO NEL MIELOMA MULTIPLIO

Fattori di rischio individuali e legati al Mieloma

- Obesità (BMI>30)
- Presenza di CVC o Pacemaker
- Patologie associate: patologia cardiaca, IRC, diabete, infezioni acute, immobilizzazione
- Chirurgia : chirurgia generale (entro 3 mesi), anestesia (>2 h entro 4 settimane), Trauma (entro 3 mesi)
- Uso di eritropoietina
- Trombofilia
- Iperviscosità
- Diagnosi di Mieloma

Fattori di rischio legati alla terapia

- Alte dosi di desametasone (>480 mg/mese)
- Multichemioterapia/doxorubicina

Basso Rischio: 0-1 fattori di rischio

Alto Rischio >1 fattore di rischio

Adattata da NCCN Cancer associated Venous Thromboembolic Disease Guidelines

SCORE DI WELLS PER LA TVP

Tabella 1. Score di Wells per la trombosi venosa profonda (adattato da Wells et al.²)

| Caratteristiche cliniche | Score |
|---|-------|
| Neoplasia attiva (terapia in corso o negli ultimi 6 mesi o cure palliative) | 1 |
| Paralisi, paresi o recente immobilizzazione gessata della gamba | 1 |
| Recente allettamento per un periodo ≥ 3 giorni o intervento chirurgico maggiore nelle ultime 12 settimane in anestesia totale o locale | 1 |
| Dolorabilità localizzata lungo il sistema venoso profondo | 1 |
| Edema che interessa l'intera gamba | 1 |
| Circonferenza del polpaccio ≥ 3 cm rispetto al lato asintomatico (misurata 10 cm sotto la tuberosità tibiale) | 1 |
| Edema improntabile limitato alla gamba sintomatica | 1 |
| Vene superficiali collaterali (non varicose) | 1 |
| Precedente episodio documentato di TVP | 1 |
| Diagnosi alternativa altrettanto probabile quanto la TVP | -2 |

Score totale ≥ 2 : TVP probabile

Score totale ≤ 1 : TVP improbabile

CONSTANS CLINICAL SCORE

*Table 1. Constans Clinical Decision Score**

| Item | Count |
|---------------------------------------|-------|
| Venous material present† | 1 |
| Localized pain | 1 |
| Unilateral edema | 1 |
| Other diagnosis at least as plausible | -1 |

* If the score is ≤ 1 , upper extremity deep venous thrombosis is unlikely. If the score is ≥ 2 , upper extremity deep venous thrombosis is likely.

† Central venous catheter or pacemaker thread.

SCORE DI WELLS PER LA TEP

Tabella 2. Score di Wells per l'embolia polmonare (adattato da Wells et al.³)

| Caratteristiche cliniche | Score |
|---|-------|
| Segni e sintomi clinici di TVP (minimo di gonfiore alla gamba e dolorabilità alla palpazione delle vene profonde) | 3 |
| Diagnosi alternativa meno probabile della diagnosi di EP | 3 |
| Pulsazioni > 100 battiti/min | 1.5 |
| Immobilizzazione per un periodo > 3 giorni o intervento chirurgico nelle 4 settimane precedenti | 1.5 |
| Pregresso episodio di TVP o di EP | 1.5 |
| Emottisi | 1 |
| Neoplasia maligna (terapia in corso o negli ultimi 6 mesi o cure palliative) | 1 |

Score totale > 4: EP probabile
Score totale ≤ 4: EP improbabile

SCORE PESI per la TEP

Table 7 Original and simplified PESI

| Parameter | Original version ²¹⁴ | Simplified version ²¹⁸ |
|---|--|--|
| Age | Age in years | 1 point (if age >80 years) |
| Male sex | +10 points | – |
| Cancer | +30 points | 1 point |
| Chronic heart failure | +10 points | 1 point |
| Chronic pulmonary disease | +10 points | |
| Pulse rate ≥ 110 b.p.m. | +20 points | 1 point |
| Systolic blood pressure <100 mm Hg | +30 points | 1 point |
| Respiratory rate >30 breaths per minute | +20 points | – |
| Temperature <36 °C | +20 points | – |
| Altered mental status | +60 points | – |
| Arterial oxyhaemoglobin saturation <90% | +20 points | 1 point |
| | Risk strata^a | |
| | Class I: ≤ 65 points very low 30-day mortality risk (0–1.6%) Class II: 66–85 points low mortality risk (1.7–3.5%) Class III: 86–105 points moderate mortality risk (3.2–7.1%) Class IV: 106–125 points high mortality risk (4.0–11.4%) Class V: >125 points very high mortality risk (10.0–24.5%) | 0 points= 30-day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0%–2.1%) ≥ 1 point(s)= 30-day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5%–13.2%) |

b.p.m. = beats per minute; PESI = Pulmonary embolism severity index.

^abased on the sum of points.

Score Ginevra EP

| Items | Points | |
|---|------------------|--------------------|
| | Original version | Simplified version |
| Geneva score | | |
| Age > 65 years | 1 | 1 |
| Previous DVT or PE | 3 | 1 |
| Surgery or fracture within 1 month | 2 | 1 |
| Active malignancy | 2 | 1 |
| Unilateral lower limb pain | 3 | 1 |
| Hemoptysis | 2 | 1 |
| Heart rate | | |
| 75-94 beats per minute | 3 | 1 |
| ≥ 95 beats per minute | 5 | 2 |
| Pain on lower limb deep vein palpation and unilateral edema | 4 | 1 |
| Clinical probability | | |
| Low | 0-3 | 0-1 |
| Intermediate | 4-10 | 2-4 |
| High | ≥ 11 | ≥ 5 |

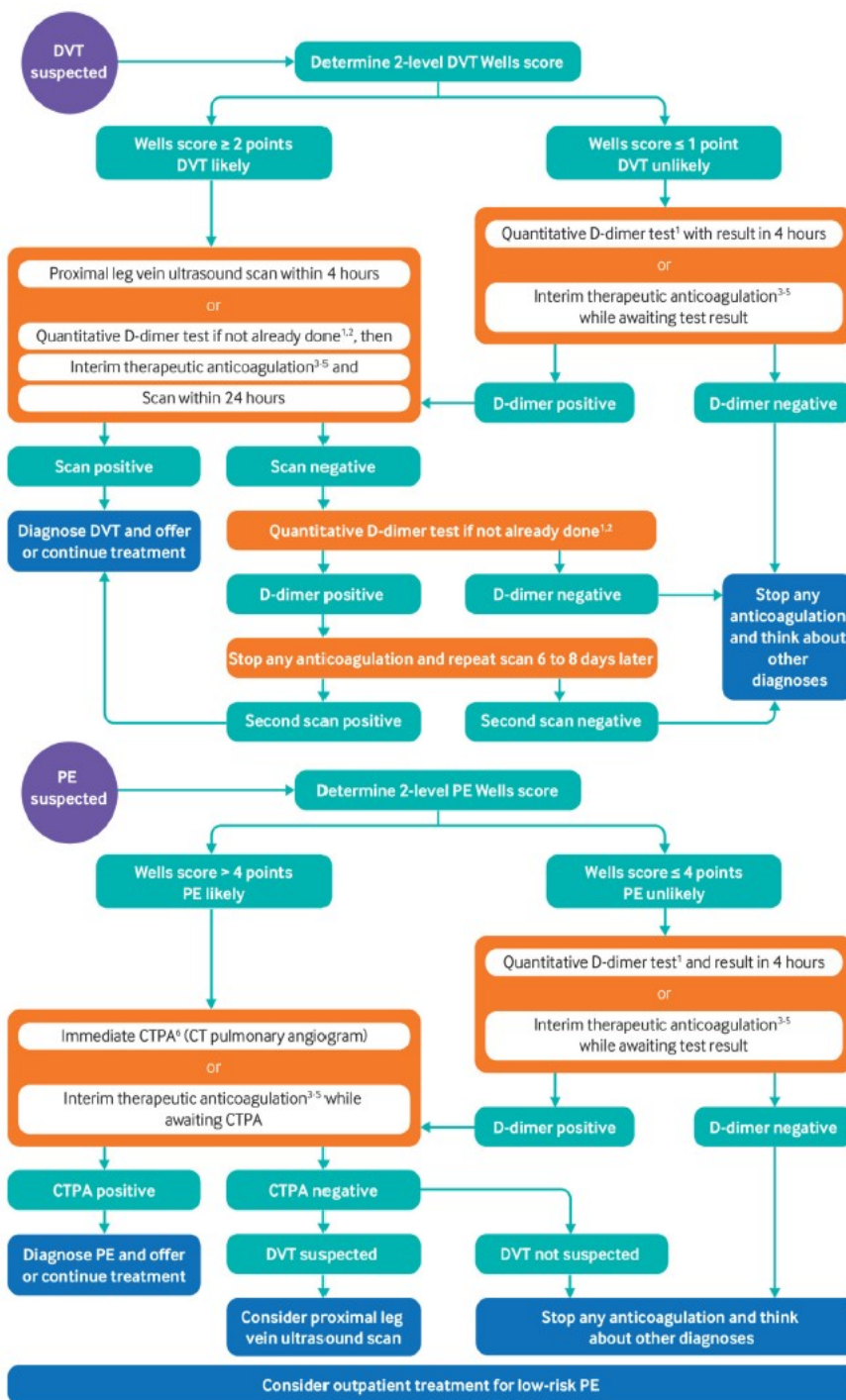
SCORE PERC

The pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule requires the clinician to answer “NO” the following eight questions:

1. Is the patient older than 49 years of age?
2. Is the pulse rate above 99 beats per min?
3. Is the pulse oximetry reading lower than 95% while the patient breathes room air?
4. Is there a history of haemoptysis?
5. Is the patient taking exogenous oestrogen?
6. Does the patient have a prior diagnosis of venous thromboembolism?
7. Has the patient had recent surgery or trauma (requiring endotracheal intubation or hospitalisation in the previous 4 weeks)?
8. Does the patient have unilateral leg swelling (visual observation of asymmetry of the calves)?

➔ We use the term very low risk to describe patients with the combination of both gestalt low suspicion and PERC negative

FLOW CHART TEV



2-level DVT Wells score*

| Clinical feature | Points |
|---|--------|
| Active cancer (treatment ongoing, within 6 months, or palliative) | 1 |
| Paralysis, paresis or recent plaster immobilisation of lower extremities | 1 |
| Recently bedridden for 3 days or more, or major surgery within 12 weeks requiring general or regional anaesthesia | 1 |
| Localised tenderness along the distribution of the deep venous system | 1 |
| Entire leg swollen | 1 |
| Calf swelling at least 3 cm larger than asymptomatic side | 1 |
| Pitting oedema confined to the symptomatic leg | 1 |
| Collateral superficial veins (non-varicose) | 1 |
| Previously documented DVT | 1 |
| An alternative diagnosis is at least as likely as DVT | -2 |

2-level PE Wells score*

| Clinical feature | Points |
|--|--------|
| Clinical signs and symptoms of DVT (minimum of leg swelling and pain with palpation of the deep veins) | 3 |
| An alternative diagnosis is less likely than PE | 3 |
| Heart rate more than 100 beats per minute | 1.5 |
| Immobilisation for more than 3 days or surgery in previous 4 weeks | 1.5 |
| Previous DVT/PE | 1.5 |
| Haemoptysis | 1 |
| Malignancy (on treatment, treated in the last 6 months, or palliative) | 1 |

* Adapted from Ref 7, bmj.com

¹ Laboratory or point-of-care test. Consider age-adjusted threshold for people over 50

² Note that only one D-dimer test is needed during diagnosis

³ Measure baseline blood count, renal and hepatic function, PT and APTT but start anticoagulation before results available and review within 24 hours

⁴ If possible, choose an anticoagulant that can be continued if DVT or PE confirmed

⁵ Direct-acting anticoagulants and some LMWHs are off label for use in suspected DVT. Follow GMC guidance on prescribing unlicensed medicines

⁶ CT pulmonary angiogram. Assess suitability of V/A SPECT or V/Q planar scan for allergy, severe renal impairment (CrCl <30 ml/min estimated using the Cockcroft and Gault formula; see the BNF) or high irradiation risk

Adapted from NICE. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing (NICE guideline NG158). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>

STUDI CLINICI DOACS

Tabella 9. Caratteristiche principali degli studi Hokusai VTE Cancer, SELECT-D e Caravaggio.

| | Hokusai VTE Cancer ¹⁰⁸ | SELECT-D ¹⁰⁹ | Caravaggio ¹¹⁴ |
|--------------------------|---|--|---|
| Disegno | Prospettico, randomizzato, in aperto, multicentrico | Prospettico, randomizzato, in aperto, multicentrico, pilota | Prospettico, randomizzato, in aperto, multicentrico |
| Durata | 12 mesi | 6 mesi | 6 mesi |
| N. pazienti | 1050 | 406 | 1155 |
| Obiettivo primario | TEV ricorrente e sanguinamento maggiore | TEV ricorrente | TEV ricorrente |
| Criteri di inclusione | Pazienti con cancro attivo o storia di cancro ≤ 2 anni e TEV sintomatico o incidentale | Pazienti con cancro attivo e trombosi venosa profonda prossimale sintomatica o embolia polmonare sintomatica o incidentale | Pazienti con cancro attivo o storia di cancro ≤ 2 anni e TEV o embolia polmonare sintomatica o incidentale |
| Intervento | EBPM per almeno 5 giorni seguita da edoxaban 60 mg/die | Rivaroxaban 15 mg bid per 3 settimane seguito da rivaroxaban 20 mg/die | Apixaban 10 mg bid per i primi 7 giorni e successivamente 5 mg bid |
| Trattamento di controllo | Dalteparina 200 UI/kg/die per 1 mese seguita da dalteparina 150 UI/kg/die | Dalteparina 200 UI/kg/die per 1 mese seguita da dalteparina 150 UI/kg/die | Dalteparina 200 UI/kg/die per 1 mese seguita da dalteparina 150 UI/kg/die |
| Durata della terapia | 6 mesi fino a 12 mesi | 6 mesi | 6 mesi |

EBPM, eparina a basso peso molecolare; TEV, tromboembolismo venoso.

Tabella 10. Caratteristiche principali delle popolazioni incluse negli studi Hokusai VTE Cancer, SELECT-D e Caravaggio.

























































| | Hokusai VTE Cancer | | SELECT-D | | Caravaggio | |
|---|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Edoxaban (n=522) | Dalteparina (n=524) | Rivaroxaban (n=203) | Dalteparina (n=203) | Apixaban (n=576) | Dalteparina (n=579) |
| Età (anni) | 64.3 \pm 11.0 | 63.7 \pm 11.7 | 67 (22-87) | 67 (34-87) | 67.2 \pm 11.3 | 67.2 \pm 10.9 |
| Cancro attivo | 513 (98.3%) | 511 (97.5%) | 203 (100%) | 203 (100%) | 559 (97.0%) | 565 (97.6%) |
| Metastasi | 274 (52.5%) | 280 (53.4%) | 118 (58%) | 118 (58%) | 389 (67.5%) | 396 (68.4%) |
| Trattamento oncologico | 374 (71.6%) | 383 (73.1%) | 140 (69%) | 142 (70%) | 350 (60.8%) | 367 (63.4%) |
| Embolia polmonare +/- trombosi venosa profonda prossimale | 328 (62.8%) | 329 (62.8%) | 150 (73%) | 145 (71%) | 304 (52.8%) | 334 (57.7%) |
| Tromboembolismo incidentale | 167 (32.0%) | 173 (33.0%) | 108 (53%) | 105 (52%) | 116 (20.1%) | 114 (19.7%) |
| Pazienti con criteri per la riduzione del dosaggio | 122 (23.4%) | 117 (22.3%) | ND | ND | ND | ND |

ND, non disponibile.

Tabella relativa alle interazioni farmacologiche

| | Via ¹⁴² | Dabigatran etexilate | Apixaban | Edoxaban | Rivaroxaban |
|--|--|----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| P-gp substrate | | Yes | Yes | Yes | Yes |
| CYP3A4 substrate | | No | Yes (≈25%) | No (<4%) | Yes (≈18%) |
| Antimitotic agents | | | | | |
| 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 | | | | |
| Antimetabolites | | | | | |
| Metotrexate | P-gp competition; no relevant interaction anticipated | | | | |
| Pemetrexed, Purine analogs, Pyrimidine analogs | No relevant interaction anticipated | | | | |
| Topoisomerase inhibitors | | | | | |
| Topotecan | No relevant interaction anticipated | | | | |
| Irinotecan | CYP3A4/P-gp competition; No relevant interaction anticipated | | | | |
| Etoposide | Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition | | | | |
| Anthracyclines/Anthracenediones | | | | | |
| 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 | | | | |
| Alkylating agents | | | | | |
| 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 | | | | |
| Platinum-based agents | | | | | |
| Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin | No relevant interaction anticipated | | | | |
| Intercalating agents | | | | | |
| Bleomycin, Dactinomycin | No relevant interaction anticipated | | | | |
| Mitomycin C | No relevant interaction anticipated | | | | |
| Tyrosine kinase inhibitors | | | | | |
| 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 |  |  |  |  |
| Monoclonal antibodies | | | | | |
| Brentuximab | CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated |  |  |  |  |
| Rituximab, Alemtuzumab, Cetuximab, Trastuzumab, Bevacizumab | No relevant interaction assumed |  |  |  |  |
| Hormonal agents | | | | | |
| 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 |  |  |  |  |
| Immune-modulating agents | | | | | |
| Cyclosporine | Strong-to-moderate P- gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition |  |  |  +73% ¹⁴³ |  |

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

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.

Per ulteriori informazioni:

RxList. Drug interaction checker. <https://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm>

Medscape. Drug interaction checker. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>



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)

4t SCORE PER PIASTRINOPENIA DA EPARINA

4T score to risk -stratify for heparin-induced thrombocytopenia (HITT)

| | 2 points | 1 point | 0 points |
|--------------------|---|--|---|
| Thrombocytopenia | Pattern most suggestive of HITT: >50% drop AND Nadir >20,000 | Patterns less suggestive of HITT: 30-50% drop OR Nadir 10,000-19,000 | Patterns arguing against HITT: < 30% drop OR Nadir <10,000 |
| Timing | Fall 5-10 days after starting heparin OR Fall 1 day after starting heparin in patient exposed within past month | - Platelet fall after >10 days OR - Fall 1 day after starting heparin & exposure to heparin in past 30-100 days OR - Fall possibly 5-10 days after starting heparin, but incomplete data | Platelet fall <5 days without exposure to heparin in past 100 days |
| Thrombosis | New thrombosis (arterial or venous) OR Skin necrosis at site of heparin injection OR Anaphylactoid reaction to IV heparin bolus OR Adrenal hemorrhage | Recurrent or progressive venous thrombosis OR Suspected thrombosis awaiting imaging OR Erythematous skin lesion at site of heparin injection | No thrombus |
| Other explanation? | None | Possible | Definite |

Add up total score

interpretation

| | | |
|-----------|-------------------|----------------------------|
| Score 0-3 | Low risk | <1% probability of HITT |
| Score 4-5 | Intermediate risk | 10-15% probability of HITT |
| Score 6-7 | High risk | 50-60% probability of HITT |

RACCOMANDAZIONI DELLE PRINCIPALI LG PER IL TRATTAMENTO DEL TEV NEL PZ ONCOLOGICO

Tabella 6. Raccomandazioni delle principali linee guida per la terapia iniziale, durata del trattamento e ruolo degli anticoagulanti orali diretti nel tromboembolismo venoso in pazienti con cancro.

| | Canadian Expert Consensus 2018 ⁵⁵ | ISTH 2018 ⁶¹ | AIOM 2019 ⁵⁹ | ASCO 2019 ⁵⁶ | ITAC 2019 ⁵⁷ | NCCN 2019 ⁵⁸ |
|------------------------|---|---|--|---|---|---|
| Trattamento iniziale | EBPM preferite in caso di rischio elevato di sanguinamento, cancro attivo GI o uroteliale, potenzialmente serie interazioni farmaco-farmaco | EBPM consigliate per i pazienti ad alto rischio di sanguinamento, compresi i pazienti con tumori GI luminali e tumori del tratto genitourinario | EBPM preferite a ENF e fondaparinux nei primi 5-10 giorni. Nel paziente con insufficienza renale severa (CICr <30 ml/min) ENF preferibile rispetto a EBPM e fondaparinux | EBPM, ENF, fondaparinux raccomandate nella terapia iniziale; EBPM preferite a ENF nei primi 5-10 giorni nei pazienti che non abbiano insufficienza renale severa (CICr <30 ml/min) | EBPM raccomandate nel trattamento iniziale; ENF e fondaparinux possono essere impiegate | EBPM raccomandate nel trattamento iniziale: dalteparina, enoxaparina, fondaparinux*, ENF** |
| Durata del trattamento | Durata del trattamento per oltre 6 mesi dipende dallo stato del cancro, dalla necessità di trattamenti con effetto trombogenico | Edoxaban fino a 12 mesi e rivaroxaban fino a 6 mesi consigliati per i malati di cancro con una diagnosi acuta di TEV, un basso rischio di sanguinamento, e nessuna interazione farmacologica con il trattamento del cancro | La prosecuzione del trattamento con anticoagulanti oltre 3-6 mesi andrebbe considerata nei casi con malattia attiva (evidenza del tumore primitivo e/o della malattia metastatica) | Durata del trattamento di almeno 6 mesi; oltre i primi 6 mesi nei pazienti con tumore attivo, come quelli con malattia metastatica o quelli che ricevono chemioterapia. L'anticoagulazione oltre i 6 mesi deve essere rivalutata periodicamente per definire il profilo rischio/beneficio | Durata di 6 mesi; l'interruzione o la prosecuzione del trattamento anticoagulante dovrebbero essere basate sulla valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio, tollerabilità, disponibilità dei farmaci, preferenza del paziente e attività del cancro | Durata di almeno 6 mesi; indefinita se il cancro è attivo, in corso di chemioterapia o se persistono i fattori di rischio di recidiva; la terapia con EBPM oltre 6 mesi o la transizione ad AVK dovrebbero essere basate sul giudizio clinico |
| Ruolo dei DOAC | DOAC per pazienti che non abbiano criteri previsti per EBPM | Edoxaban e rivaroxaban nei pazienti con diagnosi di TEV acuto, un basso rischio di sanguinamento, e nessuna interazione farmacologica con il trattamento del cancro. Necessario processo decisionale condiviso con i pazienti | Edoxaban e rivaroxaban per 6 mesi dovrebbero essere presi in considerazione come prima opzione di trattamento rispetto agli AVK*** | Rivaroxaban nel trattamento iniziale; edoxaban e rivaroxaban nel trattamento a lungo termine tenendo conto del rischio di sanguinamento: tumori GI e genitourinari e interazioni farmaco-farmaco | Edoxaban e rivaroxaban raccomandati nei pazienti con CICr \geq 30 ml/min, per un minimo di 6 mesi in assenza di forti interazioni farmacologiche o alterazioni dell'assorbimento GI; raccomandata cautela nei pazienti con neoplasie del tratto GI, in particolare del tratto superiore | Edoxaban e rivaroxaban* come terapia iniziale; valutare nei pazienti che rifiutino EBPM, apixaban e dabigatran come accettabili alternative |

AVK, antagonisti della vitamina K; CICr, clearance della creatinina; DOAC, anticoagulanti orali diretti; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; GI, gastrointestinale; TEV, tromboembolismo venoso.

*Con livello di evidenza IIA.

**Con livello di evidenza IIB.

***Raccomandazione debole e livello di evidenza molto basso.

4. Bibliografia

1. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing NICE guideline Published: 26 March 2020 www.nice.org.uk/guidance/ng158
2. W. Lim, G. Le Gal, S.M. Bates, M. Righini. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. DOI 10.1182/bloodadvances.2018024828.
3. S.V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *European Heart Journal* (2020) 41, 543_603 [doi:10.1093/eurheartj/ehz405](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405)
4. L. Mazzolai, V. Aboyans, W. Ageno, G. Agnelli. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal* (2018) 39, 4208–4218
5. LM Van der Pol, C. Tromeur, IM Bistervels.; Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019;380(12):1139-49
6. Venous thromboembolism in adults: summary of updated NICE guidance on diagnosis, management, and thrombophilia testing *BMJ* 19 May 2020; 369 [doi: https://doi.org/10.1136/bmj.m1565](https://doi.org/10.1136/bmj.m1565)
7. P.S. Wells, D.R. Anderson, M. Rodger. Evaluation of d-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis Wells P et al *NEJM* 2003;349: 1227-35
8. Kleinjan, M. Di Nisio, J. Beyer-Westendorf, H.R. Buller. Safety and Feasibility of a Diagnostic Algorithm Combining Clinical Probability, D-Dimer Testing, and Ultrasonography for Suspected Upper Extremity Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* 2014;160:451-457.
9. Wells P S, Anderson D R, Rodger M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):416-20.
10. H. R. Ebadi, K. Mostaguir, M. Righini, G. Le Gal. Assessing clinical probability of

- pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1764–9.
11. Penalzoza A, Soulié C., Moumneh T. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017; 4: e615–21
 12. Wells, D.R. Anderson, M. Rodger. Evaluation of d-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis Wells P et al *NEJM* 2003;349: 1227-35
 13. Kleinjan, M. Di Nisio, J. Beyer-Westendorf, H.R. Buller. Safety and Feasibility of a Diagnostic Algorithm Combining Clinical Probability, D-Dimer Testing, and Ultrasonography for Suspected Upper Extremity Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* 2014;160:451-457
 14. Wells P S, Anderson D R, Rodger M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):416-20.
 15. H. R. Ebadi, K. Mostaguir, M. Righini, G. Le Gal. Assessing clinical probability of pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1764–9.
 16. Penalzoza A, Soulié C., Moumneh T. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017; 4: e615–21



Profilassi e trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti con Neoplasia

INDICE

| | |
|-----------|---|
| 1. | Epidemiologia |
| 2. | Fisiopatologia |
| 3. | Rischio tromboembolico ed emorragico |
| 4. | Scelta dell'anticoagulante |
| 5. | Scenari clinici ed algoritmo decisionale |
| 6. | FLOW CHART paziente oncologico con FA |
| 7. | Conclusioni |
| 8. | Appendice |
| 9 | Bibliografia |

FIBRILLAZIONE ATRIALE e CANCRO

1) Epidemiologia

La fibrillazione atriale (FA) è la più frequente aritmia cardiaca, con un'incidenza nella popolazione generale dell'1,5-2% e una prevalenza che arriva fino al 10% all'età di 80 anni e fino al 18% all'età di 85 anni. Nei pazienti con cancro la prevalenza di FA pre-esistente è del 2,4% e di FA di nuova insorgenza del 1,8%.

Diverse condizioni cardiovascolari predispongono allo sviluppo della FA, quali ipertensione, scompenso cardiaco, valvulopatie, ma anche comorbilità non cardiovascolari, quali pneumopatia cronica, diabete, anomalie elettrolitiche, disfunzione tiroidea e nefropatia cronica. È stato anche dimostrato come il cancro sia strettamente correlato allo sviluppo di FA; infatti, la crescente prevalenza di tumori maligni negli anziani e la coesistenza di altre patologie predispongono alla FA nei pazienti oncologici stabilendo un'associazione fra queste due condizioni.

L'elevato rischio di complicanze cardiovascolari nella FA, primo fra tutti un incremento di 5 volte del rischio di ictus e di 3 volte del rischio di scompenso cardiaco, oltre al raddoppio del tasso di mortalità, rappresenta un fattore addizionale con impatto sfavorevole sulla prognosi delle neoplasie maligne determinando problematiche nuove nel trattamento dei pazienti neoplastici.

2) Fisiopatologia

L'associazione tra FA e cancro ha cause multifattoriali potendo essere correlata sia all'effetto diretto del tumore sia alle complicanze della chirurgia oncologica o agli effetti cardiotossici della terapia medica o della radioterapia.

Come effetto diretto del tumore l'**infiammazione** rappresenta uno dei meccanismi più implicati; il cancro promuove infatti un'infiammazione sistemica generalizzata con conseguente stress ossidativo che causa alterazioni strutturali della parete atriale come la fibrosi, principale substrato di mantenimento dell'aritmia.

Altri fattori responsabili dell'associazione tra FA e cancro sono costituiti dalla **disfunzione autonoma**, dai **disordini metabolici**, dall'**ipossia**, dalle possibili **sepsi** e dallo **stato protrombotico**. Anche le **microembolie polmonari** frequenti nel paziente oncologico possono fungere da trigger per la FA così come il coinvolgimento del sistema immunitario che può determinare una **sindrome paraneoplastica** autoimmune sostenuta da anticorpi diretti contro gli



antigeni tumorali con possibili reazioni immunologiche a livello degli atri e conseguente innesco di FA.

Nella **chirurgia oncologica** la maggiore incidenza di FA durante il periodo perioperatorio varia dal 6% al 28% per la resezione polmonare, dal 4% al 5% per la colectomia e dal 9% all'11% per l'esofagectomia.

La **cardiotossicità da farmaci** è uno dei più significativi eventi avversi della terapia anti-tumorale. La FA rappresenta l'aritmia più frequente; i farmaci oncologici più a rischio di causarla sono gli alchilanti (cisplatino, ciclofosfamide, melphalan), le antracicline (doxorubicina), gli antimetaboliti (5-fluorouracile, gemcitabina), i taxani e l'anticorpo monoclonale trastuzumab. Un altro farmaco associato ad una notevole incidenza di FA è l'ibrutinib, usato nella leucemia linfatica cronica, che oltre all'aumentato rischio di FA, comporta anche un aumento del rischio di sanguinamento.

Il danno miocardico secondario alla **radioterapia** è invece legato alla fibrosi, che si può sviluppare a livello degli atri, prevalentemente nei casi di tumore localizzato al torace in particolare quello della mammella sinistra.

3) Rischio tromboembolico ed emorragico nei pazienti con cancro e fibrillazione atriale

Nei pazienti in FA ma soprattutto in presenza di cancro vi è la necessità di identificare preliminarmente il livello di **rischio trombotico ed emorragico** al fine di analizzare al meglio il rapporto rischio/beneficio, decidere se debba o meno essere avviata una profilassi antitrombotica, e, in tal caso, quale sia il più opportuno trattamento da impiegare nel singolo paziente.

Le linee guida europee per il trattamento dei pazienti con FA raccomandano attualmente l'impiego del **CHADS2-VASC** score e dell'**HAEMORRHAGES** score per valutare rispettivamente il rischio trombotico ed emorragico e scegliere la terapia adeguata.

- ***Tabella CHADs2-VASC VEDI APPENDICE***
- ***Tabella HEMORRHAGES VEDI APPENDICE***

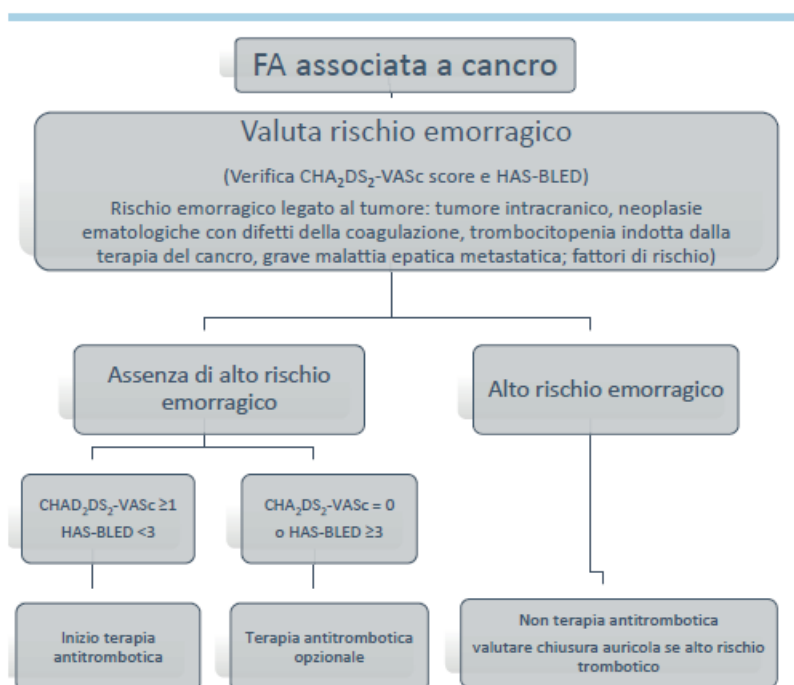
I pazienti affetti da cancro rappresentano un sottogruppo particolare, in progressiva espansione con l'aumento dell'età media della popolazione generale e l'aumentata sopravvivenza dei pazienti neoplastici.

Nonostante la rilevanza clinica tale popolazione non è rappresentata negli score di rischio per la FA non valvolare.

E' noto come alcune forme di cancro presentano un basso profilo di rischio trombotico ed emorragico, quali ad esempio il tumore della mammella e i tumori cutanei, mentre altre forme tumorali sono gravate da un elevato rischio, come i tumori del tratto gastroenterico superiore (pancreas, stomaco, esofago, fegato, ecc.), i tumori ovarico, polmonare e cerebrale.

Pertanto nel percorso decisionale in merito alla terapia anticoagulante da adottare in pazienti oncologici affetti da FA occorrerà tener conto oltre che del punteggio degli score anche della **tipologia di neoplasia** e delle **terapie associate**.

A tal proposito viene proposto un algoritmo decisionale





4) Scelta dell'anticoagulante

La maggior parte degli studi sulla terapia e profilassi delle tromboembolie nei pazienti con cancro è basata sulla valutazione del tromboembolismo venoso (TEV). I risultati di tali studi possono essere solo in parte estrapolati al paziente con FA, principalmente per due motivi: 1) il monitoraggio dell'effetto terapeutico è molto più semplice nel settore venoso;

2) l'embolia da FA può essere clinicamente rilevante.

Nella scelta della terapia anticoagulante nel paziente con cancro e FA bisogna tenere conto di diverse variabili, oltre agli score di rischio tromboembolico ed emorragico comunemente usati anche se non ancora validati; infatti tale rischio può non essere stabile nel tempo, ma variare con l'evoluzione della malattia e con la somministrazione di varie terapie.

Possiamo immaginare due situazioni nel paziente con FA e cancro, al momento della scelta dell'anticoagulante:

a. scelta in funzione dell'efficacia terapeutica: nel TEV, l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) è considerata il farmaco di prima scelta anche nella profilassi a lungo termine, rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK), mentre gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono molto promettenti. Le esperienze sull'uso dei DOAC in pazienti con cancro e FA sono ancora limitate.

Anche nella FA 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.

Gli **AVK** possono non essere la scelta ottimale anticoagulante per questa tipologia di pazienti, specialmente durante chemioterapia, per la difficoltà di mantenimento di INR a target legata a interferenze farmacologiche o situazioni di alterato assorbimento come in caso di vomito o diarrea.

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.

b. scelta in funzione della sicurezza: I tumori in generale, e soprattutto quelli gastroenterici hanno un rischio emorragico aumentato, di cui bisogna tener conto. Sia gli AVK che i DOAC possono causare emorragie gastroenteriche in presenza di cancro anche occulto. Tra i vari DOAC, il dabigatran è al momento attuale quello col miglior profilo di rischio in caso di emorragia, in quanto è disponibile un antidoto a rapido effetto. Le emorragie da AVK possono essere trattate con l'infusione di vitamina K, di plasma fresco o, preferibilmente, di PCC, che però hanno comunque un'efficacia limitata. Quindi, le EBPM, eventualmente a dosaggio ridotto, sono preferibili, almeno finché sussista un rischio emorragico particolarmente elevato (lesioni ulcerate o di discrete dimensioni, lesioni infiltranti, ecc.).

Altri fattori da tenere in considerazione nella valutazione del rischio emorragico sono la presenza di piastrinopenia (con valori di PLT inferiori a 50.000/mm³) e l'insufficienza renale che richiedono aggiustamenti nella dose degli anticoagulanti.

Soprattutto nella scelta dei DOAC occorre verificare la possibilità di interferenze con i farmaci antineoplastici (potenziali interazioni farmacologiche, in particolare quelle con la Glicoproteina P e con i vari citocromi).

Allo stato attuale nelle schede tecniche dei vari DOACs, NONOSTANTE gli studi pubblicati in campo oncologico, risulta che efficacia e sicurezza di apixaban, dabigatran ed edoxaban nei pazienti con cancro attivo non sono state stabilite mentre per Rivaroxaban non vi è menzione di controindicazioni per neoplasie attive.

A tal proposito, considerata la continua evoluzione di conoscenze in merito all'argomento, si consiglia di riferirsi a tabelle e banche dati aggiornate per verificare il rischio di interazioni.

Nella tabella sottostante una guida alla scelta dell'anticoagulante in relazione a vari scenari clinici

Tabella 26. Come scegliere l'anticoagulante nella pratica clinica.

| Variabili | Strategia | Farmaco di prima scelta | Dose |
|-------------------------------------|--|---|--|
| FA acuta vs cronica | <i>Acuta</i> : anticoagulazione; ecografia transesofagea; cardioversione | EBPM | 100 UI/kg ogni 12 h salvo co-patologie |
| | <i>Cronica</i> : anticoagulazione come nei pazienti non oncologici | DOAC | Standard salvo co-patologie o controindicazioni |
| Piastrinopenia | Cronica/lieve-moderata | EBPM, DOAC o AVK in base alla scelta del paziente | Normale o ridotta in base al CHA ₂ DS ₂ -VASC |
| | Acuta/severa (da chemioterapia) | EBPM | PLT >50 000/mm ³ dose standard PLT 25 000-50 000/mm ³ dose dimezzata* PLT <25 000/mm ³ sospensione* |
| Insufficienza renale | | AVK o DOAC, EBPM a più alto peso molecolare | Dose ridotta; controllo stretto dell'INR con AVK |
| Tumore gastroenterico | Valutare il rischio emorragico (sede, dimensioni, infiltrazione...) | EBPM | |
| Difficoltà di alimentazione | | EBPM, apixaban | |
| Terapia con farmaci antineoplastici | Valutare possibili interazioni farmacologiche | EBPM in caso di rischio di interazione | |

AVK, antagonisti della vitamina K; DOAC, anticoagulanti orali diretti; EBPM, eparina a basso peso molecolare; INR, international normalized ratio; PLT, piastrine.

*Limiti variabili nel singolo paziente in base al rischio trombotico ed emorragico.

5) Scenari clinici e algoritmo decisionale

Nella pratica clinica si possono configurare 4 possibili scenari:

- A) FA nota e nuova diagnosi cancro
- B) Cancro e comparsa di FA
- C) Cancro attivo e sanguinamento
- D) Cancro attivo, FA e CAD

A) FA nota e nuova diagnosi di cancro

- 1) Proseguire con il trattamento anticoagulante (se indicato) in atto
- 2) 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)



B) Storia di cancro (attivo e non attivo) e comparsa di FA

- 1) Se indicato (in base al CHA₂DS₂-VASc score), iniziare terapia anticoagulante
- 2) Scelta tra DOACs e AVK
- 3) Non utilizzare i DOACs nei tumori del tratto gastrointestinale alto

C) 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 auricola sn

D) Cancro attivo, FA e CAD

- Valutazione multidisciplinare

6) FLOW CHART

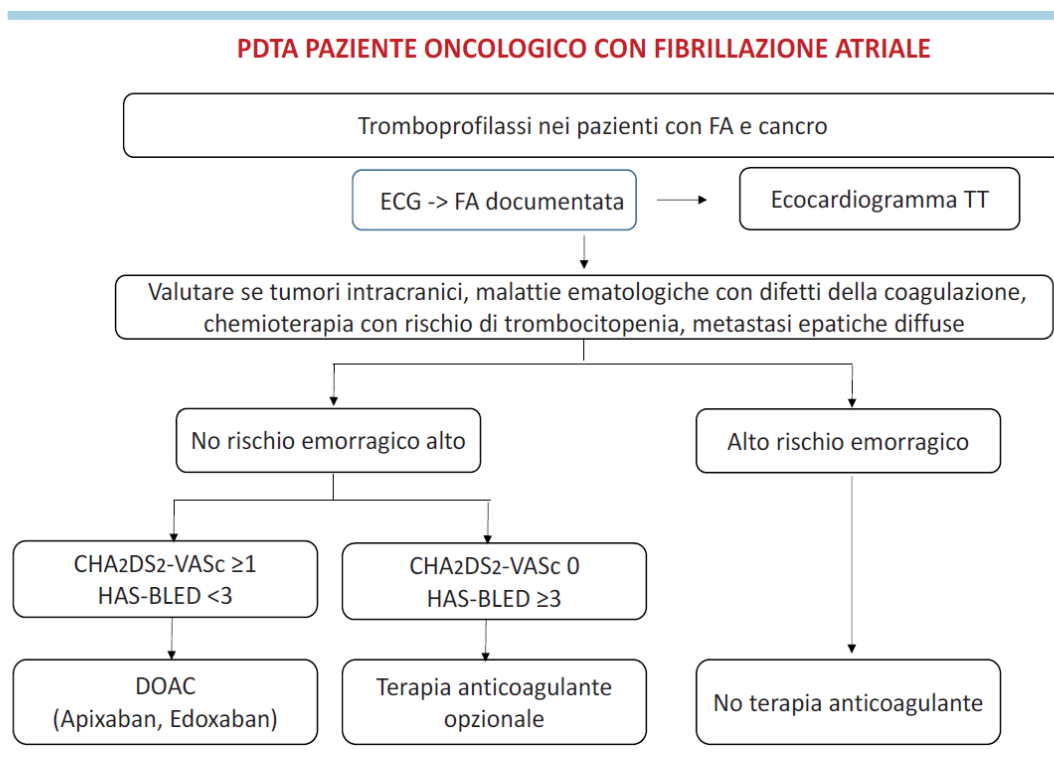


Figura 9. Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per il paziente oncologico con fibrillazione atriale (FA). DOAC, anticoagulanti orali diretti; ECG, elettrocardiogramma; TT, transtoracico.

Alla luce dello studio Select-D anche Rivaroxaban può essere utilizzato nel paziente oncologico



7) CONCLUSIONI

- Il **management** della terapia antitrombotica per la prevenzione dello stroke nei pazienti oncologici con FA è particolarmente difficoltoso per la complessità di gestione di questi pazienti a causa delle molteplici variabili intercorrenti che influenzano il profilo di rischio sia trombotico sia emorragico.
- **Non esistono vere Linee Guida** a causa dell'esclusione dei pazienti con cancro attivo dai trials regolatori.
- Nella scelta della terapia anticoagulante dei pazienti con cancro è necessaria una **valutazione multispecialistica** (in particolare cardiologi e onco-ematologi) al fine di predisporre una strategia terapeutica individualizzata e dinamica nel tempo, tenendo conto non solo del rischio trombotico ed emorragico ma anche del tipo di neoplasia, dello stato di malattia, delle terapie intercorrenti (chemio- o radioterapia, chirurgia) e delle patologie concomitanti, senza sottovalutare le preferenze del paziente stesso.
- Con i dati attualmente disponibili dagli studi osservazionali, i **DOACS** sembrano comunque essere un'alternativa ragionevole alle EBPM nei pazienti oncologici senza potenziali interazioni farmacologiche o alto rischio di sanguinamento, rappresentando uno strumento farmacologico sostanziale di garanzia di efficacia e sicurezza.

8) APPENDICE

CHAD₂DS-VAS_C SCORE

| Fattore di rischio | Punteggio |
|--|----------------------------------|
| Scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra | 1 |
| Ipertensione arteriosa | 1 |
| Età ≥75 anni | 2 |
| Diabete mellito | 1 |
| Ictus/TIA/tromboembolismo | 2 |
| Vasculopatia (IMA/PAD/ateromasi aortica) | 1 |
| Età 65-74 anni | 1 |
| Sesso femminile | 1 |
| Basso rischio tromboembolico = 0 punti | Totale da 0 a 9 punti |
| Rischio lieve = 1 punto (2 punti se sesso femminile) | |
| Rischio moderato-alto da 2 a 9 punti (da 3 a 9 nel sesso femminile) | |

IMA, infarto miocardico acuto; PAD, arteriopatia periferica; TIA, attacco ischemico transitorio.

HEMORR₂HAGES risk score

| Caratteristiche del paziente | Punteggio |
|---|-----------|
| Epatopatia o insufficienza renale | 1 |
| Abuso di alcolici | 1 |
| Storia di neoplasia | 1 |
| Età >75 anni | 1 |
| Trombocitopenia o impiego di aspirina | 1 |
| Rischio di nuovo sanguinamento (pregresso sanguinamento) | 2 |
| Ipertensione non controllata | 1 |
| Anemia <13 g/dl nell'uomo e <12 g/dl nella donna | 1 |
| Fattori genetici quali polimorfismo di singolo nucleotide del gene CYP2C9 | 1 |
| Rischio di cadute | 1 |
| Pregresso ictus | 1 |

HEMORR₂HAGES risk score stratificazione del rischio

| Punteggio | Rischio di emorragie per anno |
|-----------|-------------------------------|
| 0 | 1.9% |
| 1 | 2.5% |
| 2 | 5.3% |
| 3 | 8.4% |
| 4 | 10.4% |
| Da 5 a 12 | 12.3% |

9) Bibliografia

1. 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
2. Documento di consenso della Consulta delle Società Cardiologiche HCF-ANMCO/AICPR/GIEC/ITAHFA/SICOA/SICP/SIMG/SIT: La terapia anticoagulante nel tromboembolismo venoso e nella fibrillazione atriale del paziente con cancro. Le attuali conoscenze e le nuove evidenze G Ital Cardiol 2020;21(9):687-738
3. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. The Euro Hearth Survey on Atrial Fibrillation. Chest 2010; 137: 263-272
4. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151:713-9
5. RxList. Drug interaction checker. <https://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm>
6. Medscape. Drug interaction checker. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
7. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. The Euro Hearth Survey on Atrial Fibrillation. Chest 2010; 137: 263-272
8. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151:713-9