

***XXIX Congresso Nazionale FCSA
Bologna, 22-23 ottobre 2018***

Cancro e trombosi: quali terapie ed in quali pazienti

***Anna Falanga
Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo***

Malignancy increases the risk of thrombosis:
Both venous and arterial thrombosis

The risk for VTE

- Patients with cancer have a 4–7 fold increased risk for VTE as compared to non-cancer patients;
- Incidence can vary from 1 to 20% per year depending the different studies
- VTE has been reported in up to 50% of cases on *postmortem* examination.
- The trend is increasing due to improved survival of cancer patients, improved VTE diagnosis, use of new anti-cancer drugs.
- VTE affects morbidity and mortality in cancer patients.

“Incidental VTE in cancer”

- *Incidental* VTE are DVT or PE unsuspected on a clinical ground, which are diagnosed at CT scan or ultrasound, which are performed for other reasons, i.e. cancer staging.
- It is principally PE (incidence 2.6%), but also DVT at unusual site, i.e. splanchnic or upper extremity DVT.
- It has been noticed that even if PE may be incidental, in two third of cases there were symptoms compatible with the diagnosis of PE, i.e. fatigue, short breath, etc.

Therefore, physicians must be aware of it.

IMPORTANT CONSEQUENCES OF VTE IN CANCER

- Increased morbidity:
 - » Hospitalization
 - » Anticoagulation
 - » Post-phlebitic syndrome
- Increased mortality Cancer treatment delays
- Increased healthcare costs

TREATMENT OF VTE

ISSUES IN THE CANCER PATIENT

- High frequency of VTE
- High rate of recurrence and bleeding during anticoagulant therapy
- Problems with anticoagulation management for frequent procedures, chemotherapy, biopsies, CVC insertion, nausea, vomiting

Il rischio di recidive di TEV o di emorragie durante la terapia anticoagulante è aumentato nei pazienti con TEV e cancro

- Le Linee Guida sulla Terapia Anticoagulante dell'ACCP 10^a edizione* stimano che in pazienti con TEV associato a cancro, il rischio annualizzato di recidive trombotiche è del 15% (il rischio per 5 anni non è stato stimato a causa dell'alta mortalità della malattia neoplastica)
- Inoltre l'ACCP riporta che i pazienti neoplastici hanno, durante la terapia anticoagulante, un rischio emorragico “moderate” o “alto”, con un rischio annualizzato rispettivamente dell'1.6% e del >6.5%.
- Sulla base di queste stime, la terapia anticoagulante è favorita rispetto alla sospensione, poichè il rischio di recidive trombotiche in assenza di anticoagulazione supera il rischio di sanguinamento con l'anticoagulazione.

Causes of recurrent VTE

- There are many potential causes for recurrence of VTE despite anticoagulant therapy.
- The presence of cancer is one of the most important cause for increased risk of recurrence.
- In the largest registry of VTE treatment in clinical practice, Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embolica (RIETE), one out of three patients with recurrence while on warfarin had cancer.
- This is the cardinal example of an underlying disease exhibiting pronounced thrombogenicity that overcomes the protective effect of anticoagulants.

GUIDELINES FOR PROPHYLAXIS AND THERAPY OF VTE IN CANCER PATIENTS

- **ASCO (American Society of Clinical Oncology)**
- **ESMO (European Society of Medical Oncology)**
- **NCCN (National Comprehensive Cancer Network)**
- **AIOM (Italian Society of Medical Oncology)**
- **SOR (French National Cancer Institute)**

- **ACCP (American College of Chest Physicians)**
- **IUA (International Union of Angiology)**
- **International Clinical Practice Guidelines**
- **SISET (Italian Society of Thrombosis and Hemostasis)**

Standard LMWH treatment Recommendations for VTE in cancer

Initial treatment:

LMWH therapeutic dose (200 U.I./Kg/d)
Continue for 1 month



Long-term treatment:

Reduce LMWH to 75% of the initial dose
Continue LMWH for 3-6 months



Indefinite treatment:

In case of “active” cancer, or during chemotherapy
Continue with LMWH? VKA? ...

DOAC IN PATIENTS WITH CANCER

- The new oral anticoagulants offer an attractive option because of their oral administration, fixed-dose, and lack of routine laboratory monitoring.
- The results of phase III trials support the efficacy and safety of the new oral anticoagulants in the management of VTE in the general population.

Evidence of DOAC's efficacy and safety
in patients with malignancy and VTE

DOAC CLINICAL TRIALS FOR TREATMENT OF CANCER-ASSOCIATED VTE

- **EDOXYBAN TRIAL (Hokusai VTE-Cancer Study)**
 - phase 3 multicentre trial in treatment of CAT
 - edoxaban vs dalteparin x 6 mos

Raskob et al, NEJM 2018

- **SELECT-D TRIAL**
 - phase 3, 2-phase randomized, multicentre study in treatment
 - open label dalteparin vs rivaroxaban x 6 mos
 - placebo vs rivaroxaban in patients with residual vein DVT at 6-12 mos

Young et al, JCO 2018

HOKUSAI VTE-CANCER STUDY

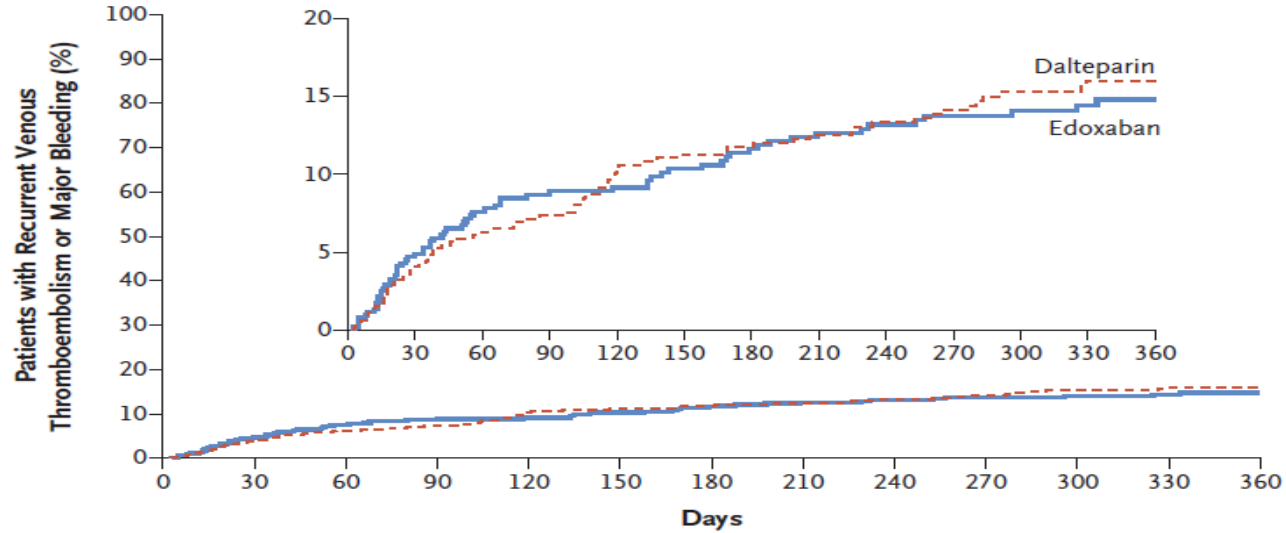
- A randomized, open-label non-inferiority trial.
- Cancer patients with VTE were assigned to receive:
 - LMWH for a minimum of 5 days followed by the oral factor Xa inhibitor **edoxaban** at a dose of 60 mg once daily,
 - or
 - subcutaneous **dalteparin** 200 UI per kg once daily for one month followed by 150 UI per kg thereafter.
- Patients received these regimens for up to **12 months**.
 - The study hypothesis was that edoxaban would be non-inferior to dalteparin
 - The primary outcome was the composite of the first recurrent VTE or major bleeding event during follow-up for 12 months.
 - Secondary outcomes included recurrent VTE and major bleeding analyzed separately, and survival free of recurrent VTE or major bleeding.

HOKUSAI VTE-CANCER STUDY: RESULTS

- From July 2015 through December 2016 a total of 1050 patients were enrolled; 525 were randomized to edoxaban and 525 to dalteparin.
- The primary outcome occurred in:
 - 67 of 522 patients (12.8%) in the edoxaban group
 - 71 of 524 patients (13.5%) in the dalteparin group

(hazard ratio with edoxaban, 0.97; 95% CI, 0.70 to 1.36; P = 0.0056 for non-inferiority)
- The difference in risk (edoxaban minus dalteparin) for recurrent VTE was -3.8 % points (95% CI, -7.1 to -0.4), hazard ratio, 0.71 [95% CI, 0.48 to 1.06; **P = 0.09**]
- The difference in risk for major bleeding was 2.9% points (95% CI, 0.5 to 5.7), hazard ratio, 1.77 [95% CI, 1.03 to 3.04; **P = 0.04**]).

Cumulative Event Rates for the Primary Outcome

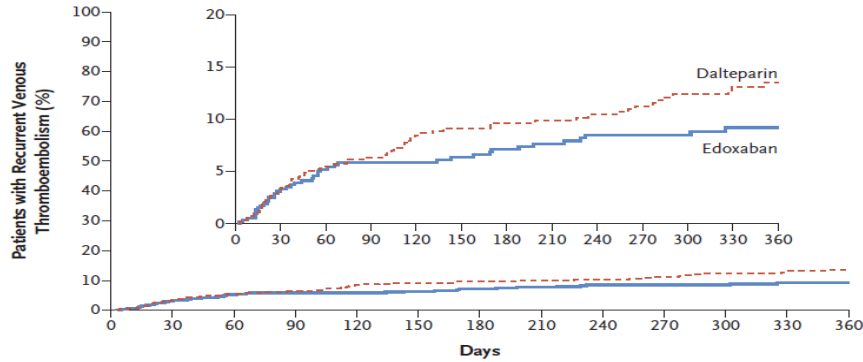


No. at Risk

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

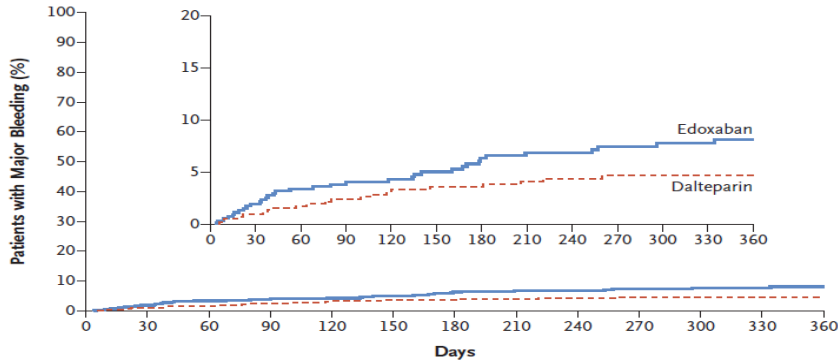
- A **primary-outcome** event occurred in 67 of the 522 patients (12.8%) in the edoxaban group as compared with 71 of the 524 patients (13.5%) in the dalteparin group (hazard ratio, 0.97; 95% confidence interval [CI], 0.70 to 1.36; P = 0.006 for non inferiority; P = 0.87 for superiority).

Cumulative Event Rates for Secondary Outcomes



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban	522	480	437	415	395	370	356	340	320	307	281	245	168
Dalteparin	524	488	452	423	389	370	358	348	333	321	282	246	174

- **Recurrent VTE** occurred in 41 patients (7.9%) in the edoxaban group and in 59 patients (11.3%) in the dalteparin group (hazard ratio, 0.71 [95% CI, 0.48 to 1.06; **P = 0.09**]).



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban	522	484	447	426	404	375	358	343	323	308	282	248	168
Dalteparin	524	497	466	436	409	390	378	356	346	335	298	262	183

- **Major bleeding** occurred in 36 patients (6.9%) in the edoxaban group and in 21 patients (4.0%) in the dalteparin group (95% CI, 1.03 to 3.04; **P = 0.04**).

Hokusai VTE Cancer

CONCLUSIONS

- Oral edoxaban was non inferior to subcutaneous dalteparin with respect to the composite outcome of recurrent venous thromboembolism or major bleeding.
- The rate of recurrent venous thromboembolism was lower but the rate of major bleeding was higher with edoxaban than with dalteparin.

Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)

- Select-d is a prospective, randomised, open label, multicentre pilot trial for cancer patients with VTE, comparing:

dalteparin (200 IU/kg daily for 1 month and 150 IU/kg months 2-6)

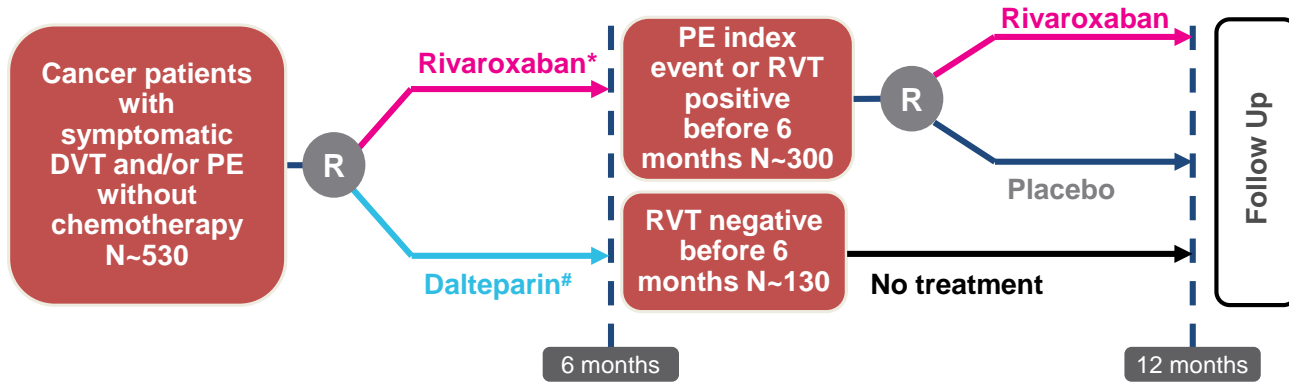
versus

rivaroxaban (15 mg orally twice daily for 3 weeks and 20mg once daily for 6 months in total)

With a second placebo-controlled randomization (rivaroxaban vs placebo) comparing the duration of therapy (6 vs 12 months) in all patients with PE and those with a DVT who are residual vein thrombosis (RVT) positive.

select-d

Rationale: To assess the efficacy and safety of rivaroxaban versus dalteparin for the treatment of VTE in patients with cancer not currently receiving chemotherapy



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

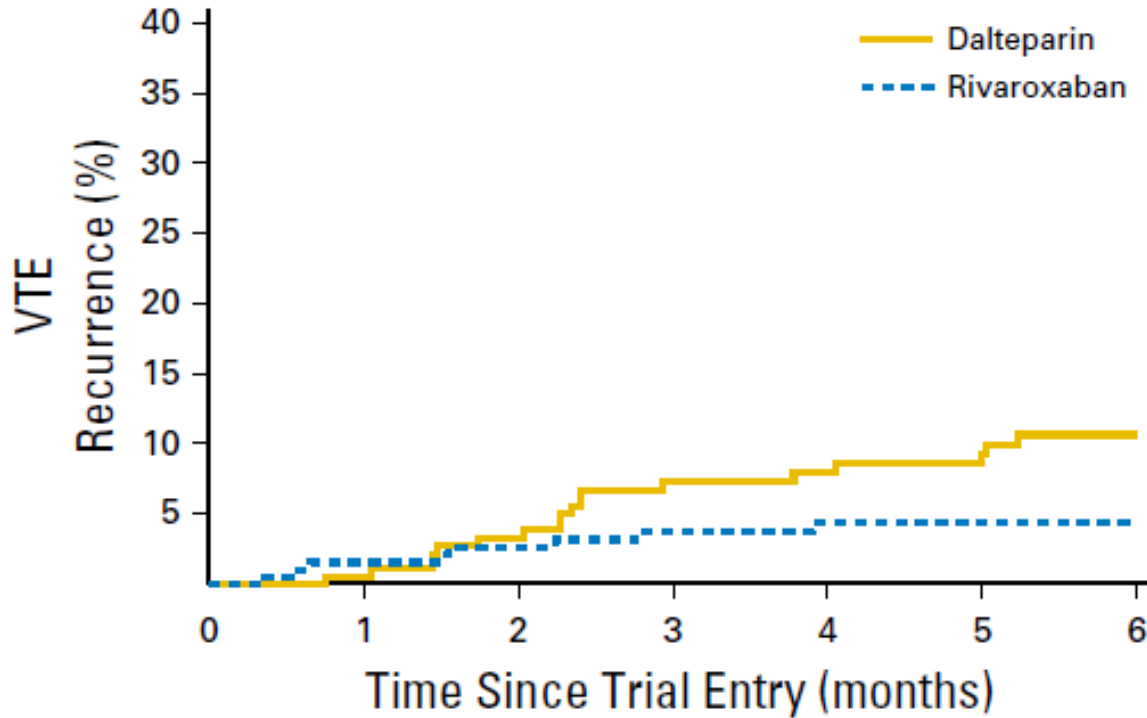
Indication: VTE_x patients with cancer

FPFV: Q4-13
LPLV: 16/17

*15 mg bid for 21 days followed by 20 mg od; for patients with CrCl 30–49 ml/min dosing recommendations as in rivaroxaban SmPC; if a patient's platelet counts falls to $<50,000/\text{mm}^3$, rivaroxaban should be discontinued until the platelet count recovers to above $50,000/\text{mm}^3$; #200 IU/kg od for the first 30 days of treatment followed by 150 IU/kg od; if a patient's platelet count falls to $50,000\text{--}100,000/\text{mm}^3$ the daily dose of dalteparin should be reduced by 2500 IU until platelet count returns to $\geq 100,000/\text{mm}^3$; if a patient's platelet count falls to $<50,000/\text{mm}^3$, dalteparin should be discontinued until the platelet count recovers to above $50,000/\text{mm}^3$

IIR, Investigator Initiated Research; FU, follow-up; R, randomization; RVT, residual vein thrombosis

VTE recurrence

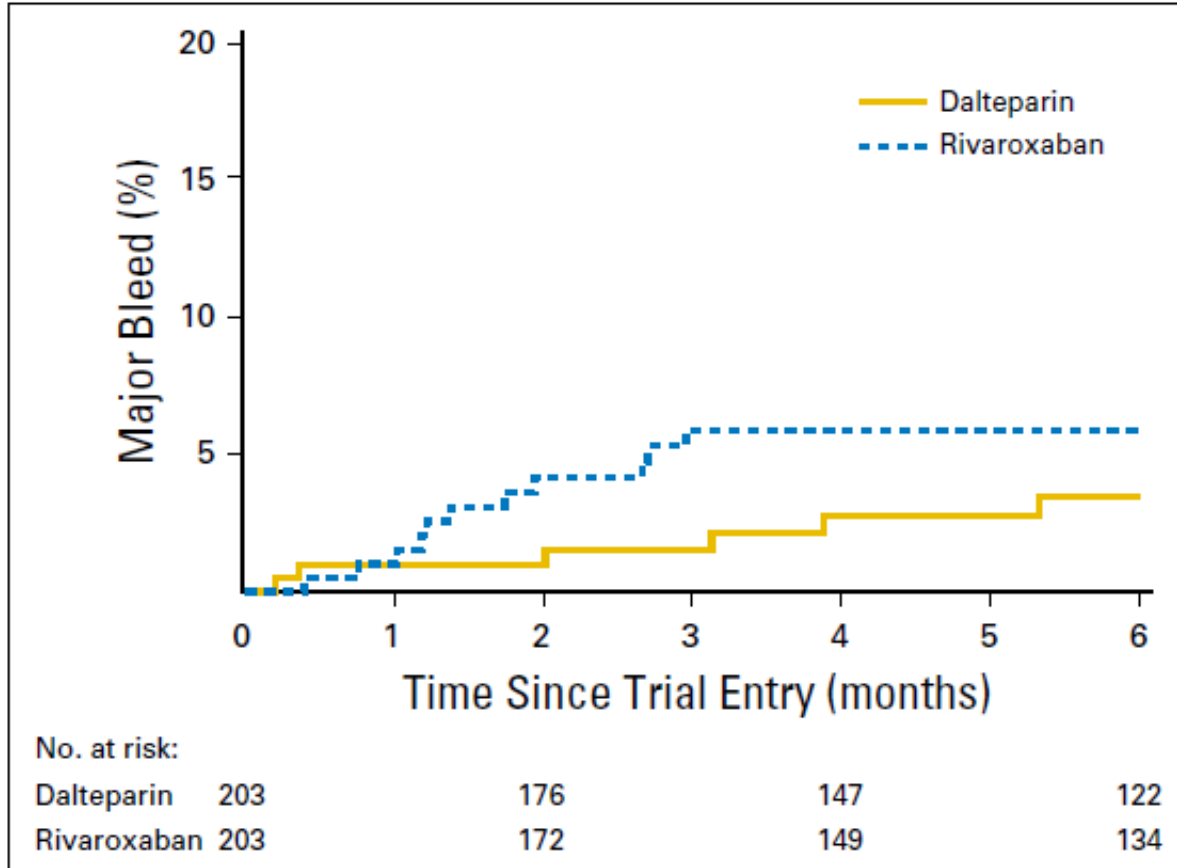


No. at risk:

Dalteparin	203	171	139	115
Rivaroxaban	203	174	149	134

The cumulative VTE recurrence rate at 6 months was **11%** (95% CI, 7% to 16%) for patients receiving **dalteparin** and **4%** (95% CI, 2% to 9%) for patients receiving **rivaroxaban** (HR, 0.43; 95% CI, 0.19 to 0.99).

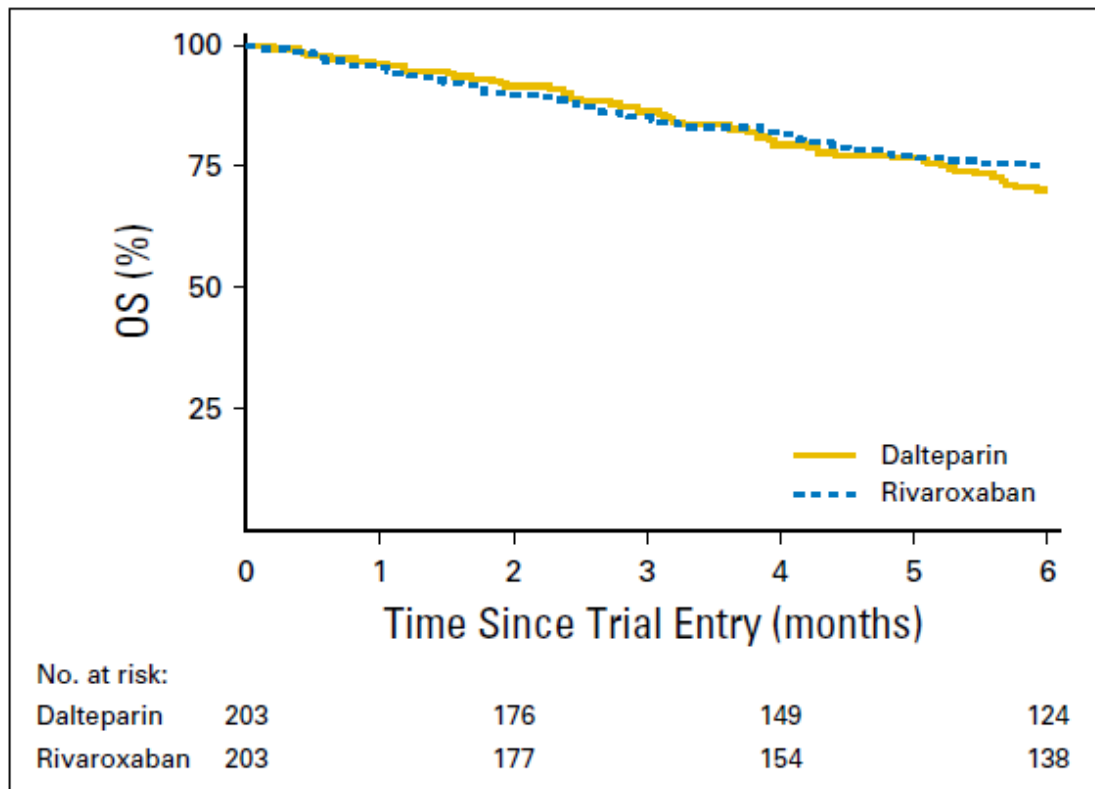
Bleeding



The cumulative **major bleed rate at 6 months** was 4% (95% CI, 2% to 8%) for dalteparin and 6% (95% CI, 3% to 11%) for rivaroxaban (HR, 1.83; 95% CI, 0.68 to 4.96)

The **cumulative rate of CRNMB at 6 months** was 4% (95% CI, 2% to 9%) for **dalteparin** and 13% (95% CI, 9% to 19%) for **rivaroxaban** (HR, 3.76; 95% CI, 1.63 to 8.69). **Most CRNMBs were GI or urologic**

Overall survival



A total of 104 patients died within 6 months (dalteparin, n= 56; rivaroxaban, n = 48). Overall survival at 6 months was 70% (95% CI, 63% to 76%) with dalteparin and 75% (95% CI, 69% to 81%) with rivaroxaban

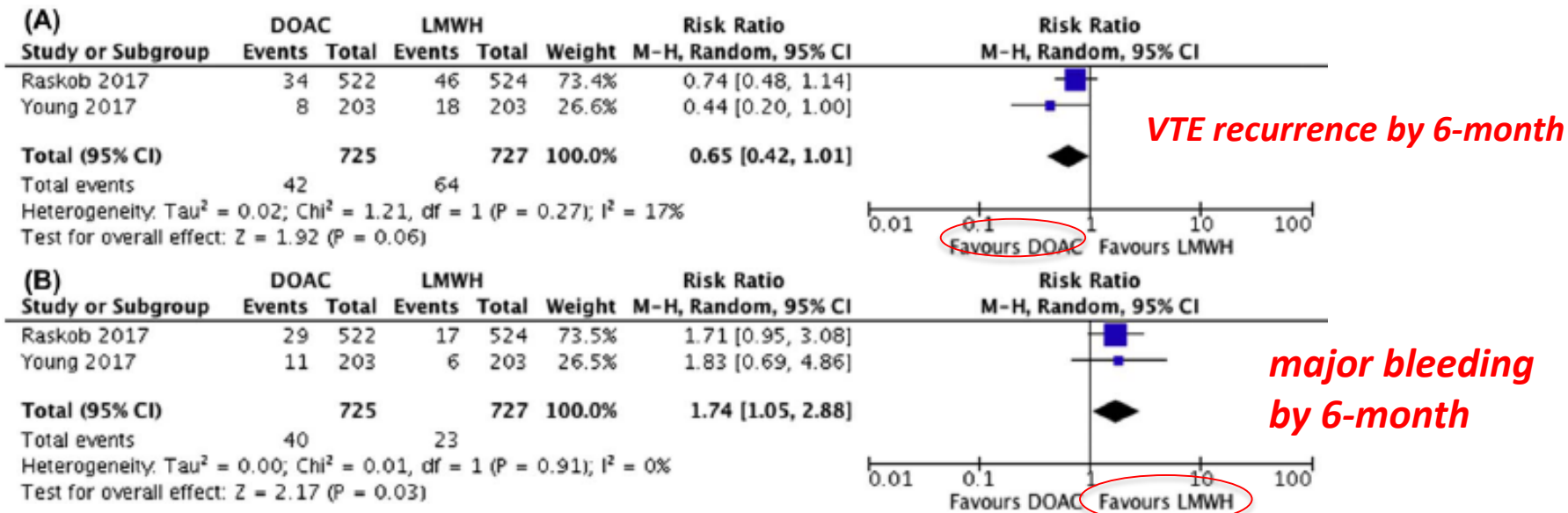
Summary

- The results of SELECT-D trial provide evidence that rivaroxaban is an effective alternative to LMWH for the treatment of VTE in cancer.
- Rivaroxaban reduced the rate of recurrent VTE compared with LMWH, but at the cost of more bleeding.
- Oral administration is more convenient than daily subcutaneous injections. It should be used with particular caution in patients with esophageal cancer.
- A patient's preference for a specific anticoagulant is based on a careful discussion between patient and physician about the benefits and risks of the treatment alternatives

Comments

- Overall, 1 in 5 patients who were screened, participated in the study
- Recurrent VTE was significantly reduced in favour of rivaroxaban: HR 0.43 (0.19-0.99)
- No difference in major bleeding: HR 1.83 (0.68-4.96)
- CRNMB was significantly greater in the rivaroxaban arm: HR 3.76 (1.63-8.69)
- The high mortality and clinician choice made the second randomisation non-feasible

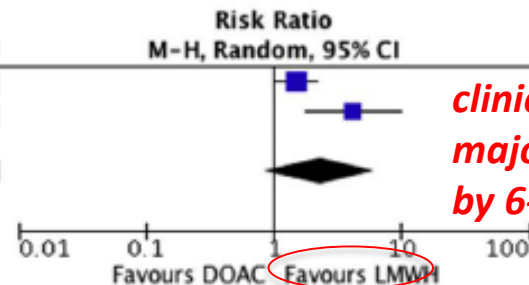
Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis



Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis

(C)

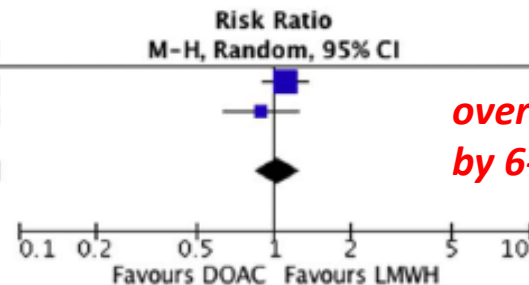
Study or Subgroup	DOAC		LMWH		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Raskob 2017	64	522	43	524	57.6%	1.49 [1.04, 2.16]
Young 2017	25	203	6	203	42.4%	4.17 [1.75, 9.94]
Total (95% CI)		725		727	100.0%	2.31 [0.85, 6.28]
Total events	89		49			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.42$; $\chi^2 = 4.60$, $df = 1$ ($P = 0.03$); $I^2 = 78\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.64$ ($P = 0.10$)						



clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) by 6-month

(D)

Study or Subgroup	DOAC		LMWH		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Raskob 2017	140	522	127	524	69.1%	1.11 [0.90, 1.36]
Young 2017	48	203	54	203	30.9%	0.89 [0.63, 1.24]
Total (95% CI)		725		727	100.0%	1.03 [0.85, 1.26]
Total events	188		181			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 1.18$, $df = 1$ ($P = 0.28$); $I^2 = 15\%$						
Test for overall effect: $Z = 0.33$ ($P = 0.74$)						



overall mortality by 6-month

DOAC CLINICAL TRIALS FOR TREATMENT OF CANCER-ASSOCIATED VTE ONGOING

- **CARAVAGGIO TRIAL (Agnelli G et al) - 1168 pz.**
 - phase 3, multicentre, randomized, open label trial
 - apixaban vs dalteparin for 6-12 months
- **CASTA-DIVA TRIAL (Meyer G et al) – 200 pz.**
 - phase 3, multicentre, randomized, single-blind trial
 - rivaroxaban vs dalteparin for 6 months
- **ADAM VTE TRIAL (McBane li R et al) – 300 pz.**
 - phase 3, multicentre, randomized, open label, superiority trial
 - apixaban vs dalteparin for 6 months
- **CANVAS TRIAL (Schrag D et al) – 940 pz.**
 - multicentre, randomized, open label, superiority trial
 - DOAC (rivaroxaban, apixaban, edoxaban or dabigatran) vs dalteparin, enoxaparin or fondaparinux (with or without a transition to warfarin) for 6 months

Discussion

With the growing incidence of VTE, the changes in the anti-cancer therapies (from chemotherapy to immunotherapy), and the emerging evidence on the efficacy and safety of DOACs:

- There is a need to give specific recommendations on the management of anticoagulant therapy in this heterogeneous and complex patient population.

Unknown is the role of DOAC in particular conditions associated to cancer, such as:

- Thrombocytopenia
- Central venous catheter-associated VTE
- Hepatic or renal dysfunction
- Drug interference.

Drug interactions

- Strong and moderate modulators of the CYP3A4 enzyme, especially those that also interact with P-glycoprotein, carry the highest relative risk for significant drug interactions with the DOACs.
- Use of these drugs in combination with any of the DOACs could result in increased plasma concentrations of the DOAC, but also in variation of concentration of anticancer drugs.

Azione		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Agenti antimetaboliti					
Paclitaxel	moderato induttore CYP3A4; competizione CYP3A4/P-gp				
Vinblastina	forte induttore P-gp; competizione CYP3A4/P-gp				
Docetaxel, vincristina	lieve induttore CYP3A4; competizione P-gp				
Vinorelbina	lieve induttore CYP3A4; competizione P-gp				
Antimetaboliti					
Metotrexate	competizione P-gp, non attese interazioni di rilievo				
Analoghi purinici e pirimidinici	non attese interazioni di rilievo				
Inibitori delle topoisomerasi					
Topotecan	non attese interazioni di rilievo				
Irinotecan	competizione CYP3A4/P-gp, non attese interazioni di rilievo				
Etoposide	lieve induttore CYP3A4; competizione CYP3A4/P-gp				
	Azione	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antracicline/Antracenedioni					
Doxorubicina	forte induttore P-gp; lieve inibizione CYP3A4; competizione CYP3A4/P-gp				
Idarubicina	lieve inibizione CYP3A4; competizione P-gp				
Daunorubicina	competizione P-gp, non attese interazioni di rilievo				
Mitoxantrone	non attese interazioni di rilievo				
Agenti alchilanti					
Ifosfamide	lieve inibizione CYP3A4; competizione CYP3A4				
Ciclofosfamide	lieve inibizione CYP3A4; competizione CYP3A4				
Lomustina	lieve inibizione CYP3A4				
Busulfano	competizione CYP3A4; non attese interazioni di rilievo				
Bendamustina	competizione P-gp; non attese interazioni di rilievo				
Clorambucil, Melphalan, Carmustina, Procarbazina, Dacarbazina, Temozolomide	non attese interazioni di rilievo				
Agenti a base di platino					
Cisplatino, carboplatino, oxalyplatio	non attese interazioni di rilievo				
Agenti intercalanti					
Bleomicina, D-actinomomicina	non attese interazioni di rilievo				
Mitomomicina C	non attese interazioni di rilievo				

Interazioni attese di comuni farmaci antitumorali con i DOAC

Punteggiato: i dati clinici o di farmacocinetica non sono noti, le raccomandazioni si basano sulle indicazioni della scheda tecnica del farmaco o sull'opione di esperti.

Bianco: non interazioni farmaco-farmaco attese.

Giallo chiaro: da utilizzare con cautela in caso di uso di più farmaci o se sono presenti più di 2 fattori di rischio emorragico.

Giallo: considerare riduzione della dose o un altro NAO se 2 o più fattori 'gialli' sono presenti.

Aranzone: considerare riduzione della dose o un altro NAO.

Rosso: controindicato/non raccomandato.

Marrone: controindicato in quanto riduce i livelli plasmatici di NAO.

Rosa: da utilizzare con cautela o evitare. controindicato in quanto riduce i livelli plasmatici di NAO. L'opinione di esperti o i foglietti illustrativi dei NAO ammettono l'utilizzo in contemporanea, sebbene riduca i livelli plasmatici di NAO. Tuttavia, poiché non testata prospetticamente, la combinazione andrebbe evitata ove possibile.

	Azione	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Inibitori delle tirosin-chinasi					
Imatinib, Crizotinib	forte induttore P-gp; moderato inibitore CYP3A4; competizione CYP3A4/P-gp				
Nilotinib, Lapatinib	moderato-forte induttore P-gp; lieve inibitore CYP3A4; competizione CYP3A4/P-gp				
Vemurafenib	moderato induttore CYP3A4; competizione CYP3A4/P-gp				
Dasatinib	lieve inibitore CYP3A4; competizione CYP3A4/P- gp				
Vandetanib, Sunitinib	forte induttore P-gp; competizione CYP3A4				
Erlotinib, Gefitinib	competizione CYP3A4; non attese interazioni di rilievo				
Anticorpi monoclonali					
Brentuximab	competizione CYP3A4; non attese interazioni di rilievo				
Rituximab, Alemtuzumab, Cetuximab, Trastuzumab, Bevacizumab	non attese interazioni di rilievo				

Interazioni attese di comuni farmaci antitumorali con i DOAC

Punteggiato: i dati clinici o di farmacocinetica non sono noti, le raccomandazioni si basano sulle indicazioni della scheda tecnica del farmaco o sull'opinione di esperti.

Bianco: non interazioni farmaco-farmaco attese.

Giallo chiaro: da utilizzare con cautela in caso di uso di più farmaci o se sono presenti più di 2 fattori di rischio emorragico.

Giallo: considerare riduzione della dose o un altro NAO se 2 o più fattori 'gialli' sono presenti.

Arancione: considerare riduzione della dose o un altro NAO.

Rosso: controindicato/non raccomandato.

Marrone: controindicato in quanto riduce i livelli plasmatici di NAO.

Rosa: da utilizzare con cautela o evitare. controindicato in quanto riduce i livelli plasmatici di NAO. L'opinione di esperti o i foglietti illustrativi dei NAO ammettono l'utilizzo in contemporanea, sebbene riduca i livelli plasmatici di NAO. Tuttavia, poiché non testata prospetticamente, la combinazione andrebbe evitata ove possibile.

	Azione	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Agenti ormonali					
Abiaterone	moderato inibitore CYP3A4, forte inibitore P-gp; competizione CYP3A4/P-gp	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Enzalutamide	forte induttore CYP3A4, forte inibitore P-gp; competizione CYP3A4/P-gp	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Bicalutamide	moderato inibitore CYP3A4	Bianco	Giallo	Bianco	Giallo
Tamoxifene	forte inibitore P-gp, lieve inibitore CYP3A4; competizione CYP3A4	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Anastrozolo	lieve inibitore CYP3A4	Bianco	Bianco	Bianco	Bianco
Flutamide	competizione CYP3A4; non attese interazioni di rilievo	Bianco	Bianco	Bianco	Bianco
Letrozolo, Fulvestrant	competizione CYP3A4; non attese interazioni di rilievo	Bianco	Bianco	Bianco	Bianco
Raloxifene, Leuprolide, Mitotane	non attese interazioni di rilievo	Bianco	Bianco	Bianco	Bianco
Agenti immunomodulanti					
Ciclosporina	forte-moderato inibitore P-gp, moderato inibitore CYP3A4; competizione CYP3A4/P-gp	Rosso	Giallo	Giallo	Giallo
Desametasone	forte induttore CYP3A4/P-gp; competizione CYP3A4/P-gp	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Tacrolimus	forte-moderato inibitore P-gp, moderato inibitore CYP3A4; competizione CYP3A4/P-gp	Rosso	Giallo	Giallo	Giallo
Prednisone	moderato induttore CYP3A4; competizione CYP3A4	Bianco	Rosa	Bianco	Rosa
Temsirolimus, Sirolimus	lieve inibitore CYP3A4; competizione CYP3A4/P-gp	Bianco	Giallo	Bianco	Giallo
Everolimus	competizione CYP3A4; non attese interazioni di rilievo	Bianco	Bianco	Bianco	Bianco

Interazioni attese di comuni farmaci antitumorali con i DOAC

Punteggiato: i dati clinici o di farmacocinetica non sono noti, le raccomandazioni si basano sulle indicazioni della scheda tecnica del farmaco o sull'opione di esperti.

Bianco: non interazioni farmaco-farmaco attese.

Giallo chiaro: da utilizzare con cautela in caso di uso di più farmaci o se sono presenti più di 2 fattori di rischio emorragico.

Giallo: considerare riduzione della dose o un altro NAO se 2 o più fattori 'gialli' sono presenti.

Arancione: considerare riduzione della dose o un altro NAO.

Rosso: controindicato/non raccomandato.

Marrone: controindicato in quanto riduce i livelli plasmatici di NAO.

Rosa: da utilizzare con cautela o evitare. controindicato in quanto riduce i livelli plasmatici di NAO. L'opinione di esperti o i foglietti illustrativi dei NAO ammettono l'utilizzo in contemporanea, sebbene riduca i livelli plasmatici di NAO. Tuttavia, poiché non testata prospetticamente, la combinazione andrebbe evitata ove possibile.

CASI CLINICI

Caso 1

Paziente: maschio

età: 25 anni

diagnosi: leucemia acuta linfoblastica (LAL)

terapia: L-Asparaginasi (+ desametasone)

emocromo: Hb: 9,1, GB: 15.000, Plts: 20.000

evento trombotico: TVP femorale dx dopo 2 settimane dall'esordio della LAL

Trattamento della TVP?

1. LMWH
2. DOAC
3. LMWH/DOAC

Caso 2

paziente: maschio

età: 71 anni

Anamnesi: pregressa TVP

diagnosi: tumore polmonare

terapia: RT, chemioterapia a base di cisplatino

evento trombotico: EP in corso di CT

emocromo: normale

Trattamento iniziale della EP?

1. LMWH
2. DOAC
3. LMWH/DOAC

Caso 3

paziente: donna

età: 65 anni

diagnosi: tumore colon operato + terapia adiuvante, 2 anni prima

stato della malattia: in remissione

episodio trombotico: TVP+EP

emocromo: normale

Trattamento antitrombotico iniziale?

1. LMWH
2. DOAC
3. LMWH/DOAC

“Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH”

Pazienti: cancro attivo, definito come:

- diagnosi di cancro nei 6 mesi precedenti;
- recidiva di malattia (progressione locoregionale o comparsa di metastasi);
- cancro per il quale è stato somministrato un trattamento entro 6 mesi;
- o una neoplasia ematologica che non è in remissione completa.

DOACs. Quattro agenti, i.e. l’inibitore della trombina dabigatran, e gli inibitori del Fattore X attivato apixaban, edoxaban, e rivaroxaban, sono attualmente approvati in molti paesi per il trattamento del TEV.

Preferenze e valori del paziente

- I benefici percepiti dei DOACs (via orale, minori recidive di TEV, nessun monitoraggio) devono essere valutati contro gli effetti negativi percepiti (aumento dei sanguinamenti e interferenze farmacologiche) ed il valore che il singolo paziente attribuisce a ciascuno di questi.
- Nel prendere le decisioni cliniche, questi fattori che competono devono essere soppesati nel contesto delle preferenze individuali del paziente, che saranno certamente influenzate dalla sua esperienza precedente, dalle sue conoscenze e dalle sue aspettative per il futuro.
- Esistono pochi dati riguardo alle preferenze dei pazienti con neoplasie sul trattamento anticoagulante nel contesto della terapia del TEV.

Limitazioni e precauzioni (I)

- Ci sono molte limitazioni nel fornire una guida per l'uso dei DOAC nei pazienti con cancro.
- Questo non deriva da eventuali dubbi sull'efficacia (anzi i dati disponibili sono positivi), ma concerne maggiormente l'aumentato rischio di 'sanguinamento' (*major bleeding e CRNMB*).
- Sfortunatamente, non disponiamo di 'bleeding assessment scores' per predire il rischio emorragico nei pazienti con cancro trattati con i DOACs.
- Viene raccomandata cautela nei tumori gastrointestinali e genitourinari sulla base dei dati dei RCTs e delle osservazioni da studi di singole istituzioni.
- In caso di nausea e vomito, approcci alternativi devono essere discussi con il paziente, data la somministrazione per via orale dei DOAC.

Limitazioni e precauzioni (II)

- Le terapie oncologiche stanno rapidamente evolvendo, e dati sulle interazioni farmacologiche sono difficili da ottenere, anche se è bene evitare l'uso concomitante di farmaci che sono potenti inibitori o induttori della P-glycoproteina o del cytochrome P450 3A4 .
- E' necessaria cautela sia con le LMWH che con i DOAC nei pazienti con pesi corporei estremi o con ridotta clearance renale.
- Ci sono differenze nella somministrazione dei DOACs: dabigatran e edoxaban sono preceduti da un periodo iniziale con LMWH, mentre apixaban e rivaroxaban no.

Guidance statement (I)

- We recommend individualized treatment regimens after shared decision-making with patients.
- We suggest the use of specific DOACs for cancer patients with an acute diagnosis of VTE, a low risk of bleeding, and no drug–drug interactions with current systemic therapy.
- LMWHs constitute an acceptable alternative. Currently, edoxaban and rivaroxaban are the only DOACs that have been compared with LMWH in RCTs in cancer populations.
- A final treatment recommendation should be made after shared decision-making with patients regarding a potential reduction in recurrence but higher bleeding rates with specific DOACs, incorporating patient preferences and values.

Guidance statement (II)

- We **suggest the use of LMWHs for cancer patients with an acute diagnosis of VTE and a high risk of bleeding**, including
 - patients with luminal gastrointestinal cancers with an intact primary,
 - patients with cancers at risk of bleeding from the genitourinary tract, bladder, or nephrostomy tubes,
 - or patients with active gastrointestinal mucosal abnormalities such as duodenal ulcers, gastritis, esophagitis, or colitis.
- **Specific DOACs (edoxaban and rivaroxaban) are acceptable alternatives if there are no drug–drug interactions with current systemic therapy.**
- A final treatment recommendation should be made after shared decision-making with patients regarding a potential reduction in recurrence but higher bleeding rates with specific DOACs, incorporating patient preferences and values.

Suggestions

- It is important to evaluate periodically the appropriateness of the anticoagulant therapy taking into consideration the clinical course of the malignant disease.
- Key points:
 - Consider the risk profile, preference, and therapy objectives for each single patient;
 - Evaluate every 3 months the appropriateness of the anticoagulant therapy;
 - Stop therapy in case of clinical remission of cancer.

Hemostasis and Thrombosis Laboratory

Hospital Papa Giovanni XXIII – Bergamo, Italy

Anna Falanga



Marina Marchetti

Alfonso Vignoli



Laura Russo

Erika Diani

Carmen J. Tartari

Sara Gamba

Cristina Verzeroli

Cinzia Giaccherini

Francesca Schieppati

Shenaz Brevi

Luca Barcella

Teresa Lerede

Federica Zunino





ICTHIC

magazine

A NEW **ONLINE** PUBLICATION

magazine.icthic.com