

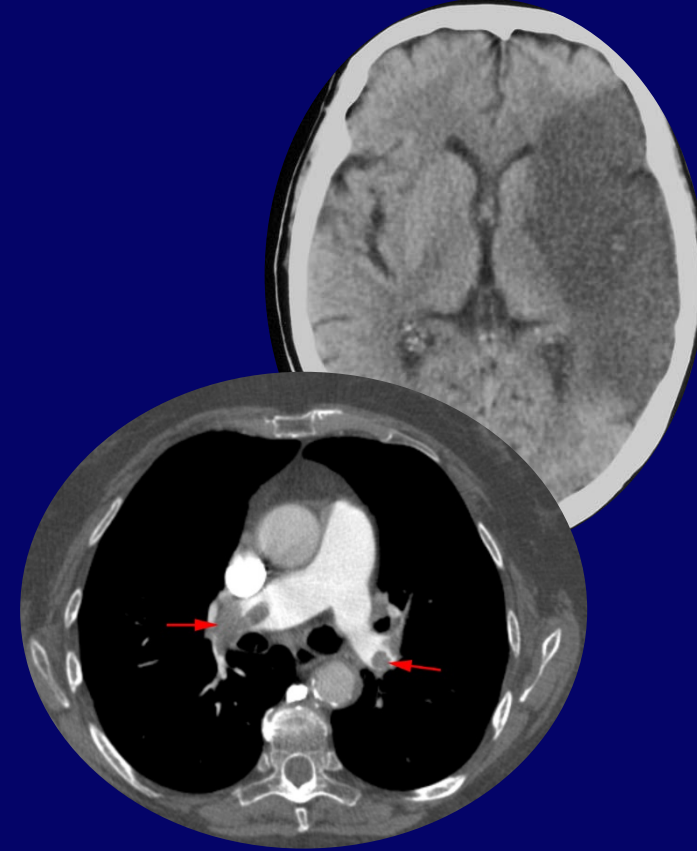
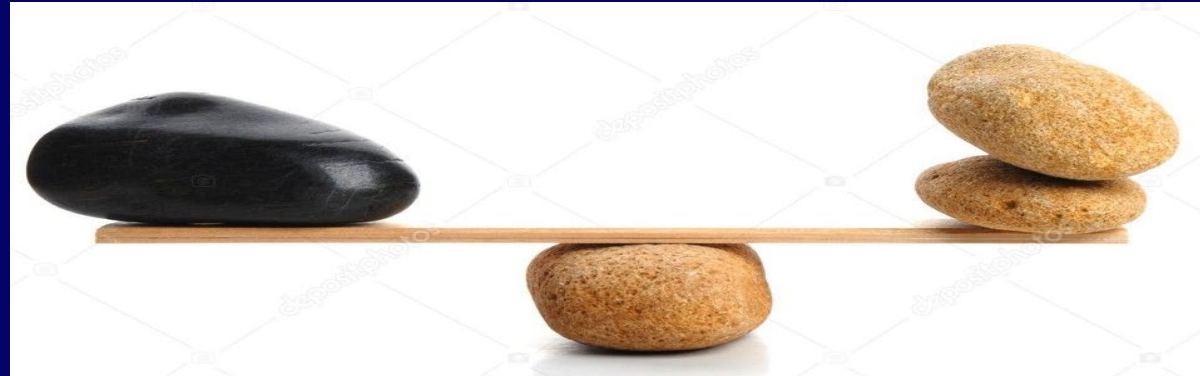
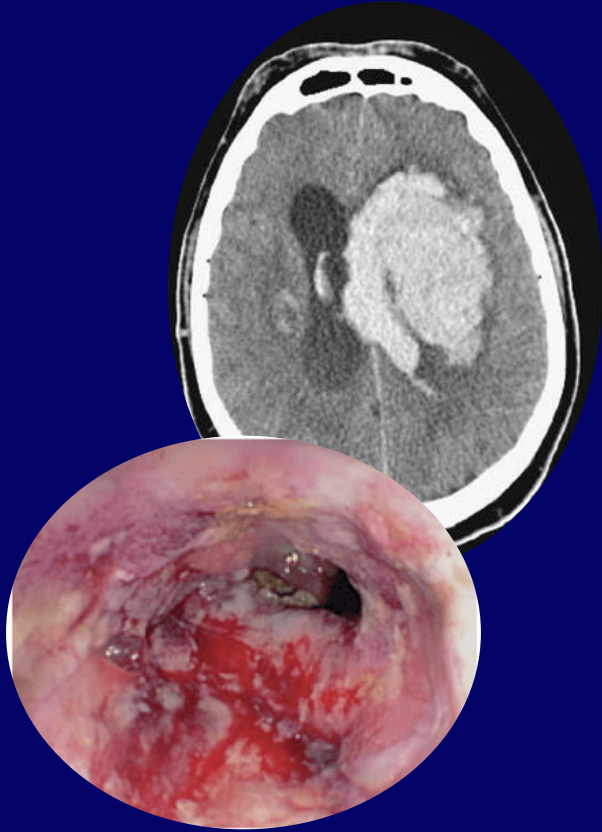
Terapia Anticoagulante nel Paziente Oncologico: Stato dell'Arte

Dr.ssa Silvia Bugatti

Dirigente Medico, U.O.C. Cardiologia

Presidio Ospedaliero di Gardone Val Trompia, ASST Spedali Civili di Brescia

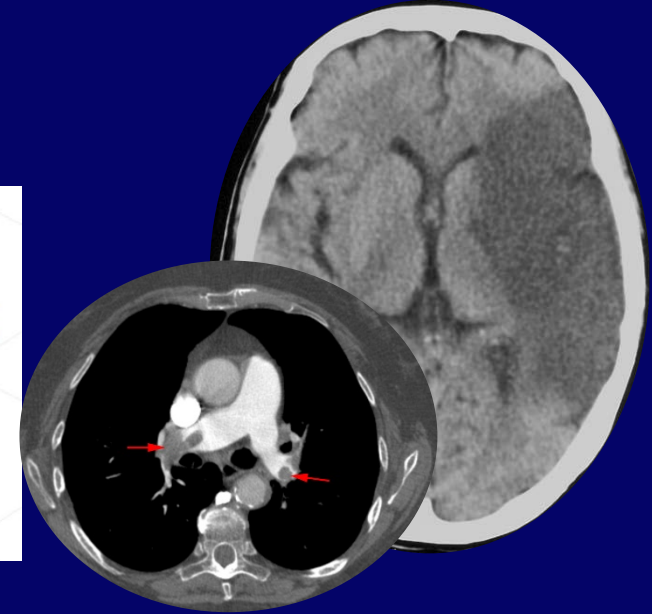
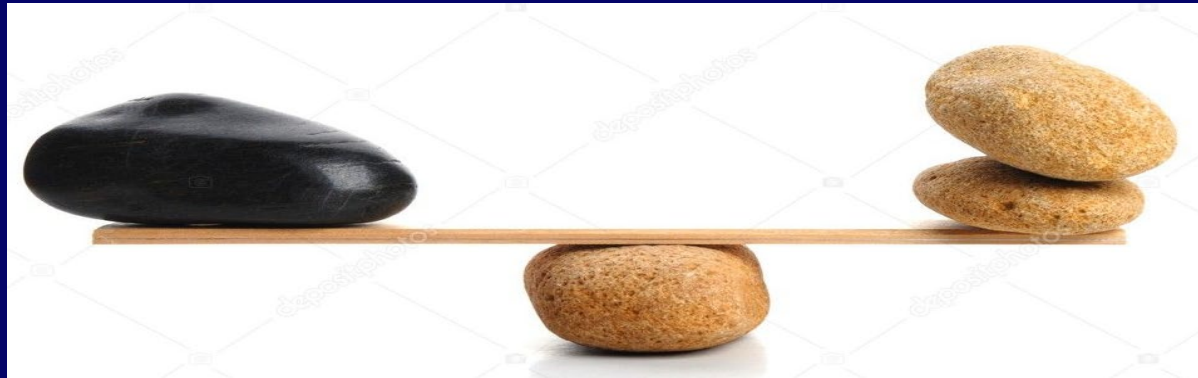
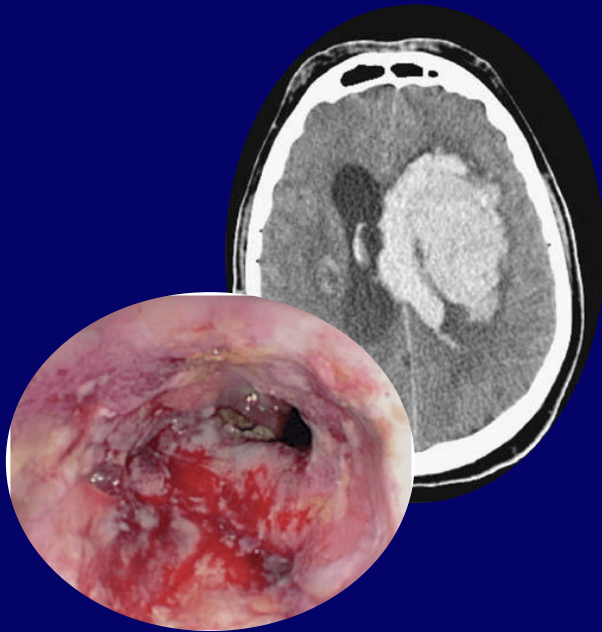
Il Paziente Oncologico



Rischio EMORRAGICO

Rischio PROTROMBOTICO

Il Paziente Oncologico



Rischio EMORRAGICO

Correlato a:

- Fattori individuali
- Fattori correlati al tumore
 - Sito (es. K gastrointestinali)
- Fattori correlati alla Terapia
 - Terapie che inducono trombocitopenia
 - Fluttuazione della funzione epatica e renale in corso di CHT
 - Danno da radiazioni

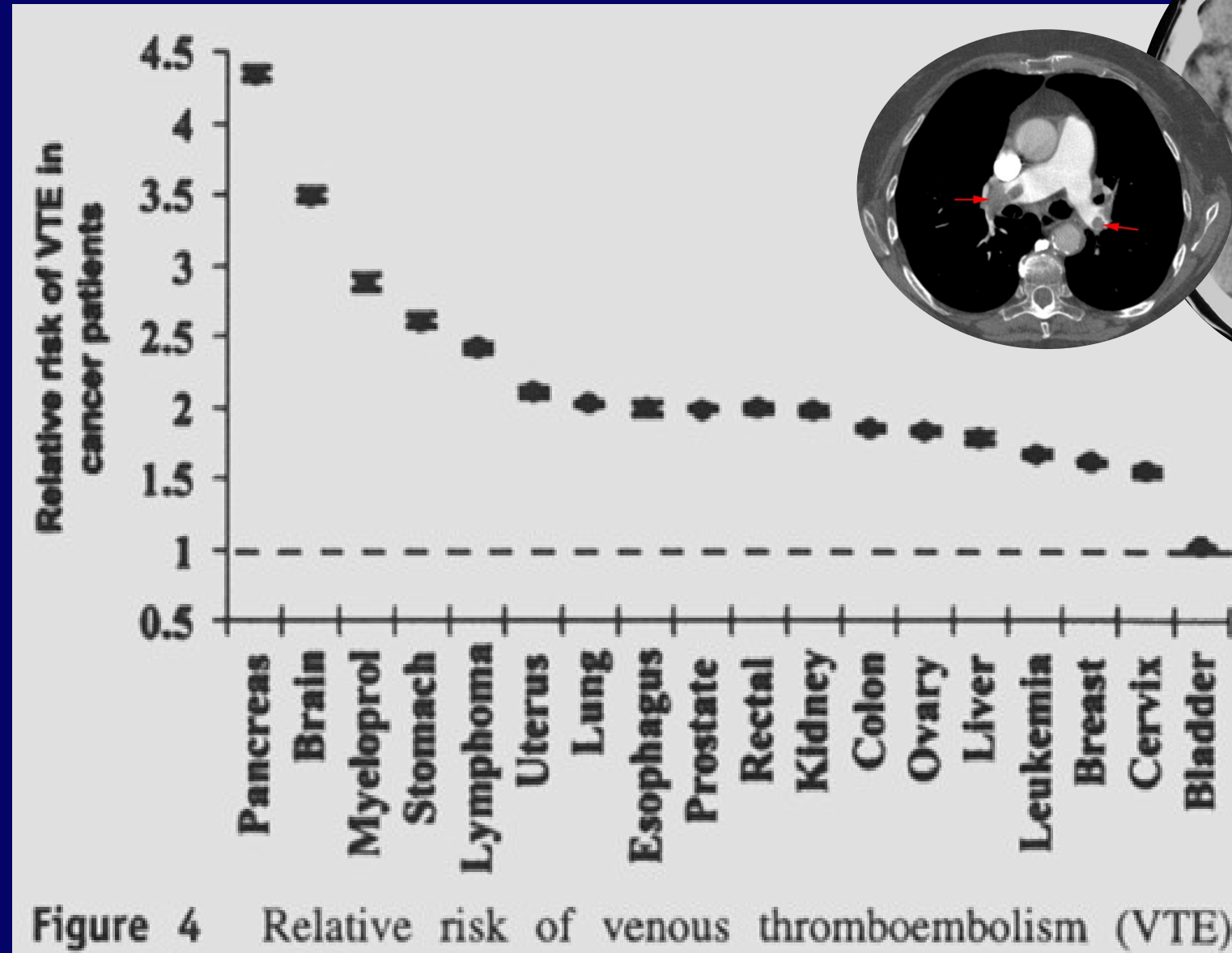
Rischio PROTROMBOTICO

Correlato a:

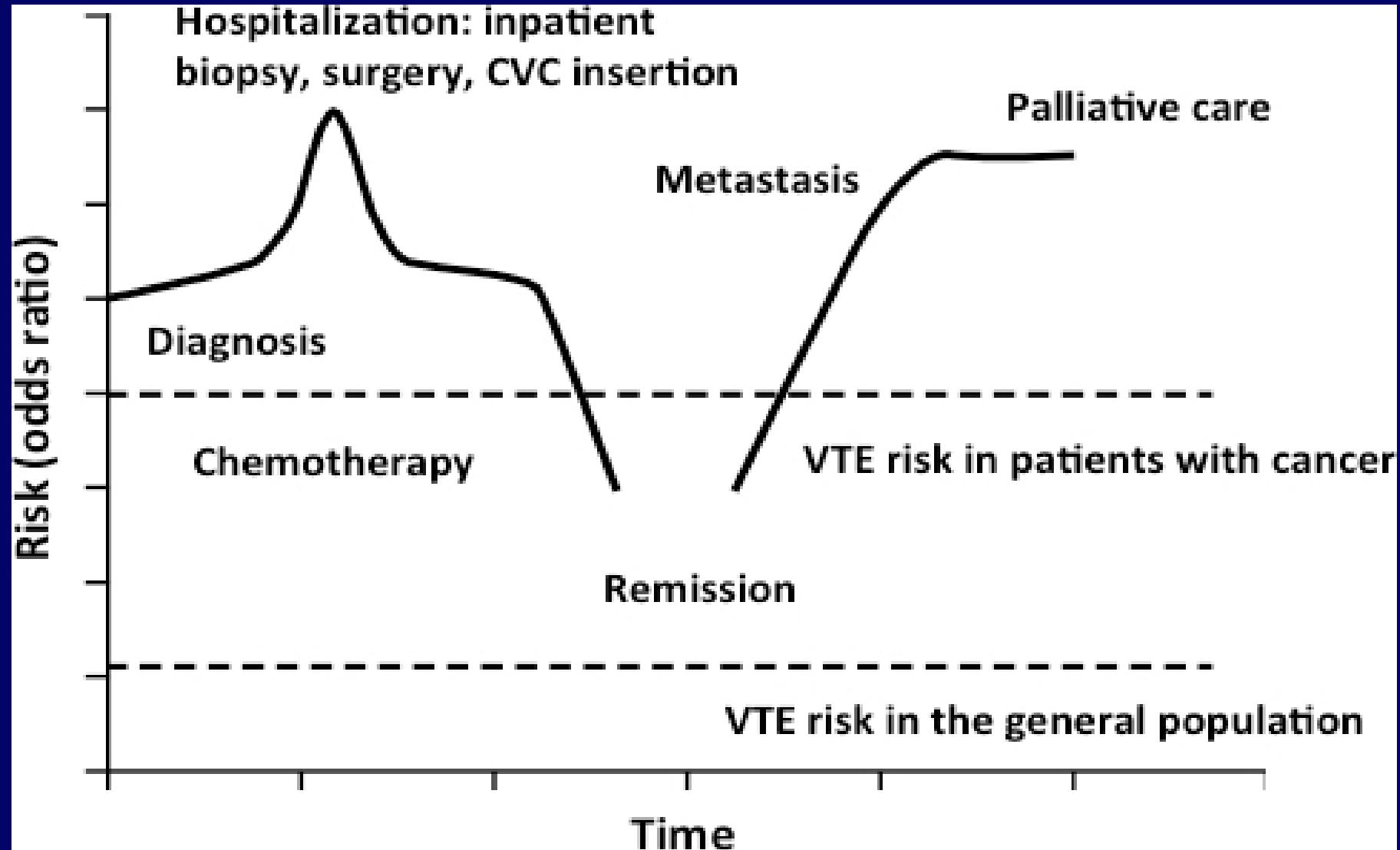
- Fattori individuali
- Fattori correlati al tumore
- Fattori correlati alla Terapia
 - Farmaci antiangiogenetici
 - F. che inducono trombocitosi/Leucocitosi
 - EPO
 - Ospedalizzazione
 - Necessità di posizionamento di CVC
 - Chirurgia per il tumore

Rischio protrombotico nel paziente oncologico – *Fattori correlati al tumore*

- Sito del tumore
- Tipo istologico
- Presenza di metastasi

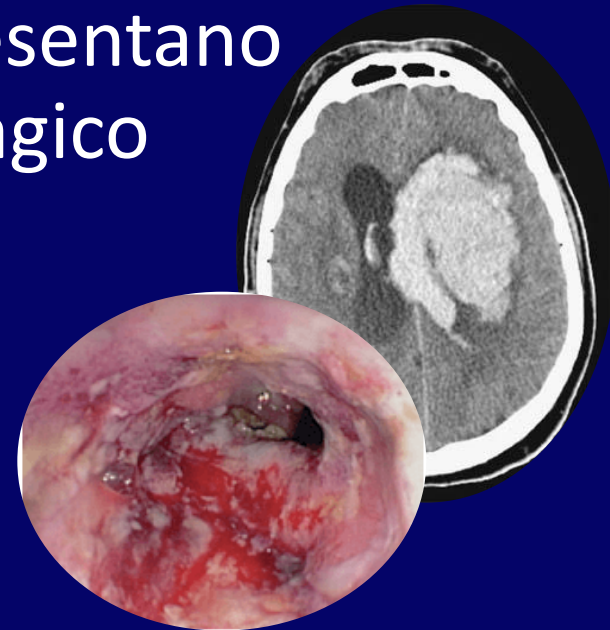


Rischio protrombotico nel paziente oncologico – *Fattori correlati al tumore e alla sua terapia*



Rischio emorragico nel paziente oncologico

- I pazienti con maggior rischio tromboembolico sono anche quelli a maggior rischio di sanguinamento
- I pz con cancro attivo in terapia anticoagulante presentano un rischio di 2-6 volte più elevato di rischio emorragico



Paziente oncologico e rischio tromboembolico

- Tromboembolismo Venoso (TEV)
 - Trombosi Venosa Profonda (TVP)
 - Trombo Embolia Polmonare (TEP)

- Rischio Tromboembolico nella Fibrillazione Atriale (FA)

Cancro e Tromboembolismo venoso



- Associazione tra Cancro e tromboembolismo venoso rappresenta una delle principali problematiche cliniche ed economiche
- Il paziente oncologico presenta un rischio di TEV dalle 4 alle 8 volte superiore rispetto alla popolazione non oncologica ¹
 - L'incidenza di TEV nei pazienti oncologici è compresa tra l'1 e il 20% (fino al 50% negli studi autoptici) ³
 - Il 15-20% di tutti i TEV si verifica in pazienti oncologici ^{2,4}
 - 10% dei pz con TEV non provocata sviluppano un tumore nei successivi 1-2 anni ⁵

Cancro e Tromboembolismo venoso

- TEV nel paziente oncologico → Fattore prognostico negativo
 - Aumentata mortalità (2° causa di morte dopo il tumore stesso)
 - Indice di progressione della patologia tumorale
 - Ritardo nelle terapie antineoplastiche
 - Aumentata morbilità
 - Ospedalizzazione
 - Sindrome post-flebitica, ipertensione polmonare secondaria
 - Terapia anticoagulante -> aumento delle complicanze:
 - Aumentato rischio di recidive di TEV in corso di TAO (21% vs7%) e Aumentato rischio emorragico (x2) in corso di TAO
 - Maggior spesa sanitaria

Terapia del TEV in pazienti con cancro – Linee Guida

Tabella 17. Trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici: confronto delle raccomandazioni delle linee guida internazionali.

EBPM raccomandate come farmaci di prima scelta (da preferire a UFH) per il trattamento iniziale del TEV nel paziente oncologico

ISTH 2013²⁸⁰

ate per (1A).
EBPM raccomandate per il trattamento iniziale del TEV (Grado 1B).
Fondaparinux ed ENF possono essere utilizzati (Grado 2D).

oplasia
Raccomandata la terapia per un minimo di 3 mesi fino a 6 mesi; dopo tale periodo la scelta deve essere basata sulla valutazione

anticoagulante estesa (oltre 3 mesi e senza stop programmato) nei pazienti senza un rischio elevato di sanguinamento (Grado 1B); suggerita nei pazienti con alto rischio di sanguinamento (Grado 2B).

per almeno 6 mesi.

minima di 3 mesi e indefinitamente se il cancro è in

anticoagulante deve essere continuata oltre 6 mesi ma non è certa

EBPM raccomandate come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine (fino a 3-6 mesi) del TEV nel paziente oncologico

ACCP, American College of Chest Physicians; ASH, American Society of Hematology; EBPM, eparina; ENF, enoxaparinux; UFH, eparina non frazionata; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; TEV, tromboembolismo venoso.

Studi randomizzati controllati sul trattamento anticoagulante nel TEV nel paziente oncologico

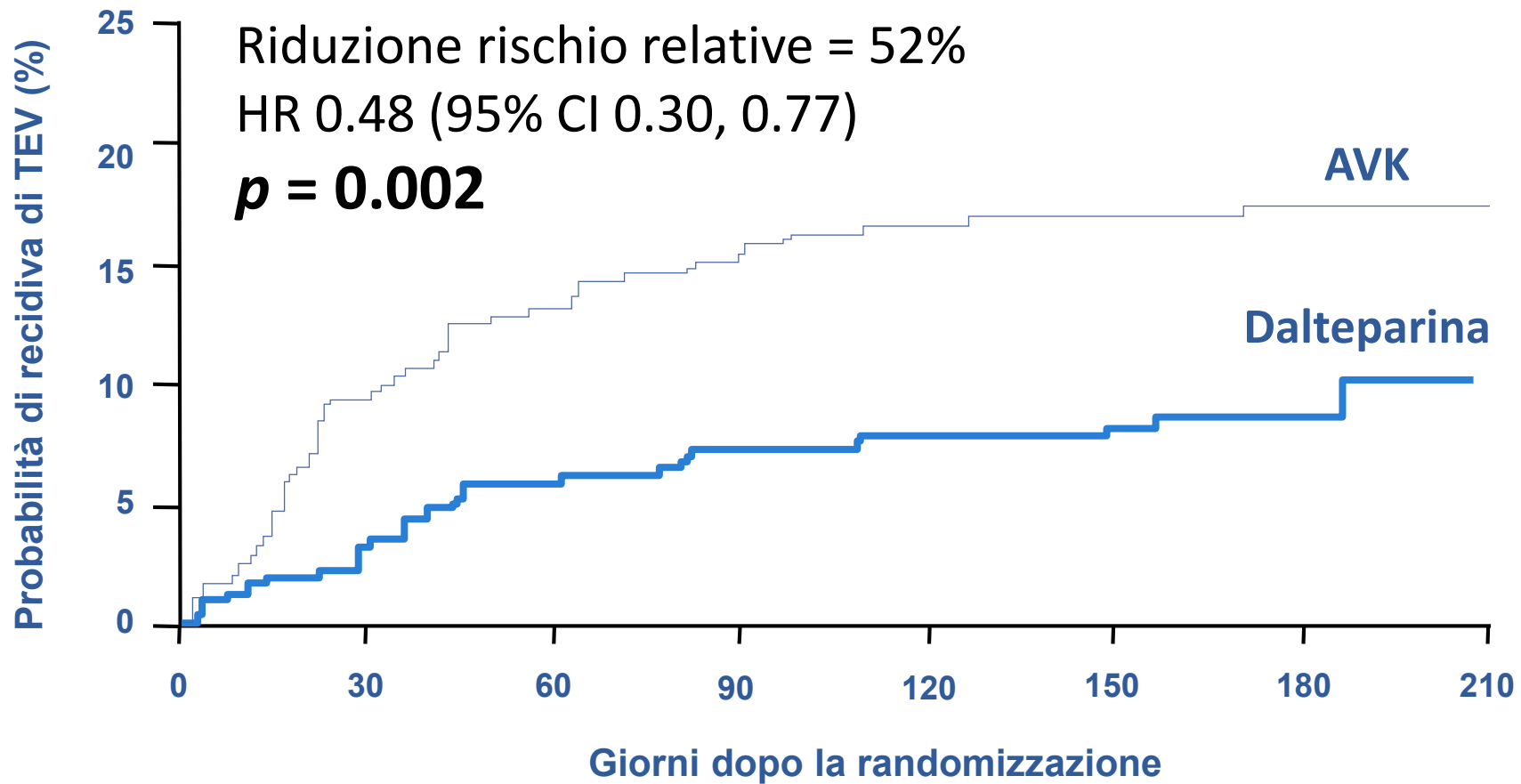
- EBPM ha dimostrato in diversi studi una maggior efficacia con un analogo profilo di sicurezza rispetto a warfarin

Table 1. Randomized controlled trials on anticoagulant treatment of cancer-associated VTE.

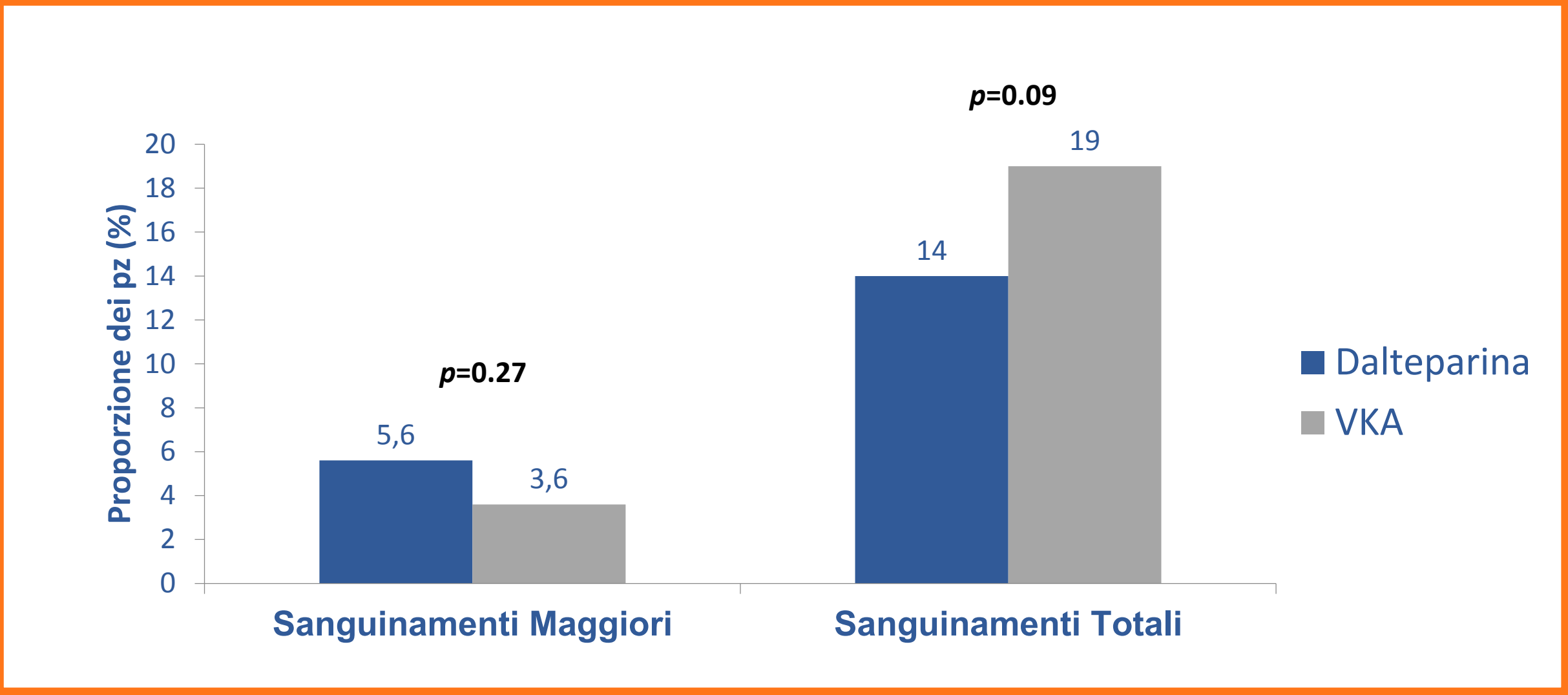
Trial, Year of publication	Comparator	Study drug	Follow-up (months)	Recurrent % VTE (N)		Major % Bleeding (N)	
				Comparator	Study drug	Comparator	Study drug
CANTHANOX, 2002 [13]	LMWH + Warfarin	Enoxaparin 1.5mg/kg once per day for 3 months	3	6.7 ^a (3/75)	2.8 (2/71)	16 (12/75)	7.0 (5/71)
CLOT, 2003 [10]	LMWH + Warfarin	Dalteparin 200IU/kg once per day for a month/150 IU/kg per day for 5 months	6	15.8* (53/336)	8.0* (27/336)	3.6 (12/335)	5.6 (19/338)
ONCENOX, 2006 [14]	LMWH + Warfarin	Enoxaparin TWICE 1.0 mg/kg/q12h for 5 days, then 1.0 mg/kg/day for 6 months	7	10 (3/30)	6.9 (2/29) TWICE	2.9 (1/34)	6.5 (2/31) TWICE
		Enoxaparin ONCE 1.5 mg/kg/day once per day for 6 months			6.2 (2/32) ONCE		11.1 (4/36) ONCE
LITE, 2006 [12]	IV heparin+ warfarin	Tinzaparin 175 IU/kg once per day for 3 months	3	16* (16/100)	7* (7/100)	7 (7/100)	7 (7/100)
CATCH, 2015 [11]	LMWH + Warfarin	Tinzaparin 175 IU/kg once per day for 6 months	6	10.5 (45/451)	7.2 (31/449)	2.4 (11/451)	2.1 (12/449)

VTE: venous thromboembolism; IU: international units; IV: intravenous. *p < 0.05. ^aComposite end point of major bleeding, VTE, or death.

Studio CLOT: Risultati di efficacia (Recidiva di TEV)



Studio CLOT: Risultati di Sicurezza



Terapia del TEV in pazienti con cancro – Linee Guida

Tabella 17. Trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici: confronto delle raccomandazioni delle linee guida internazionali.

	ACCP 2016 ²⁷⁷	ASCO 2015 ²⁷⁶	NCCN 2015 ²⁷⁸	BSH 2015 ²⁷⁹	ISTH 2013 ²⁸⁰
Trattamento iniziale	EBPM raccomandate come trattamento di	EBPM raccomandate per i primi 5-10	EBPM preferibili nel trattamento acuto.	EBPM raccomandate per 6 mesi se tollerate (1A).	EBPM raccomandate per il trattamento iniziale del TEV
Durata del trattamento	<p>Per i pazienti con con malattia oncologica attiva va valutata l'estensione del trattamento anticoagulante con EBPM/VKA oltre i 6 mesi con periodiche rivalutazioni del rapporto rischio/beneficio del trattamento anticoagulante</p>				
	suggerita nei pazienti con alto rischio di sanguinamento (Grado 2B).				

ACCP, American College of Chest Physicians; ASCO, American Society of Clinical Oncology; AVK, antagonisti della vitamina K; BSH, British Society of Haematology; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; ISTH, International Society on Thrombosis and Hemostasis; NAO, nuovi anticoagulanti orali; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; TEV, tromboembolismo venoso.

NAO per il trattamento del TEV nei pazienti oncologici

PRO

- Assunzione per via orale, dosaggio fisso
- Non richiedono un monitoraggio di laboratorio di routine
- Limitate interazioni farmacologiche e con il cibo

CONTRO

- Possibili interazioni farmacologiche tra NAO e farmaci antitumorali
- Possibile alterazione di assunzione e assorbimento in caso di disturbi gastroenterici (vomito, diarrea)
- Studi registrativi di fase III hanno incluso pochi pazienti oncologici

Studi clinici randomizzati di confronto fra NAO ed EBPM nel TEV associato a cancro

Hokusai VTE
CANCER



Hokusai-VTE Cancer

Primo trial randomizzato NAO vs eparina in paziente oncologico

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D.,
Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D.,
Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D.,
Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D.,
Minggao Shi, Ph.D., Tzu-Fei Wang, M.D., Erik Yeo, M.D., George Zhang, Ph.D.,
Jeffrey I. Zwicker, M.D., Jeffrey I. Weitz, M.D., and Harry R. Büller, M.D.,
for the Hokusai VTE Cancer Investigators*

Hokusai-VTE Cancer: Disegno

N=1.046

114 centri

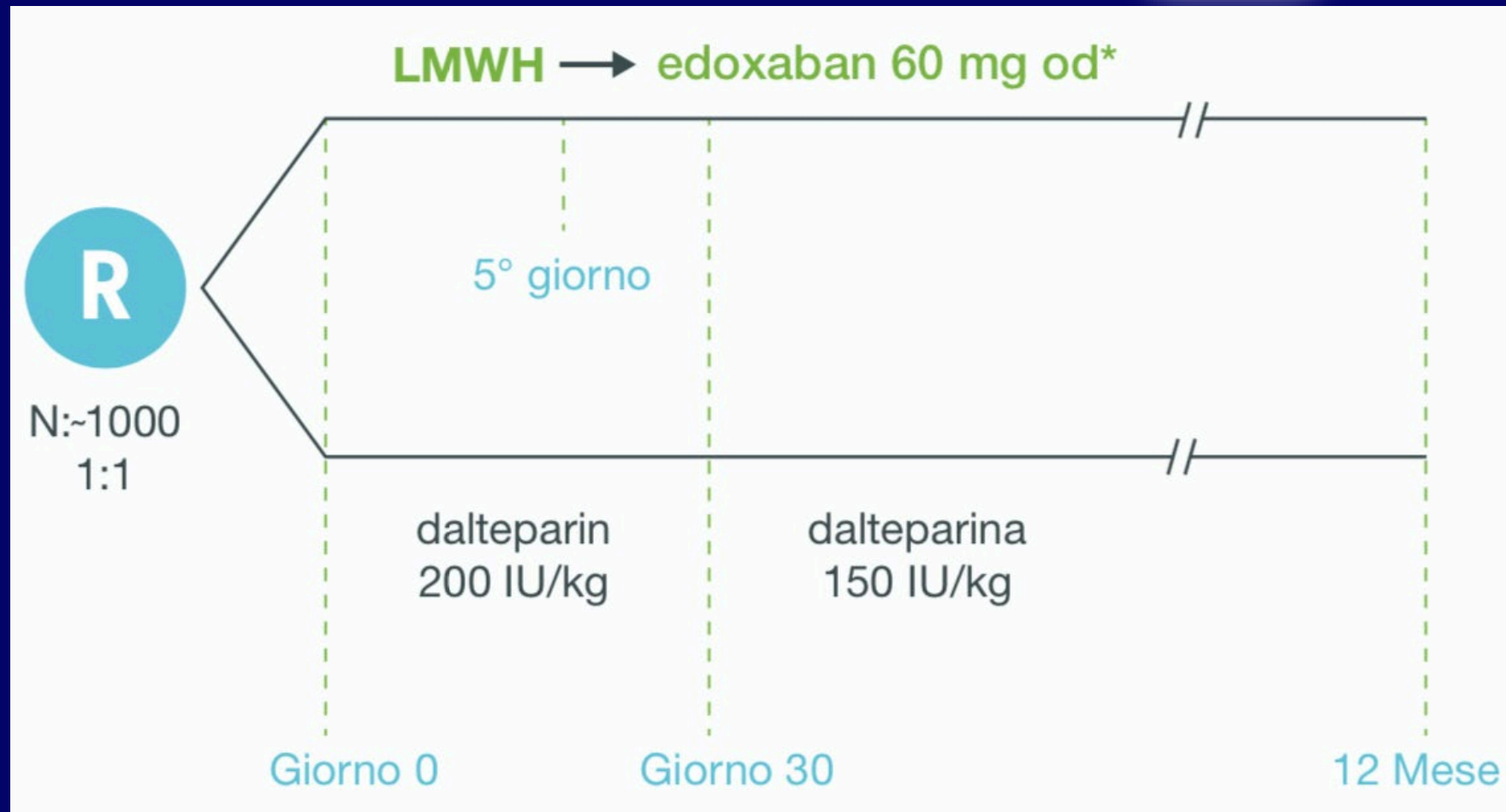
PROBE

Studio di non inferiorità

TEV Confermato

Stratificazione per:

- Rischio sanguinamento
- Dose edoxaban



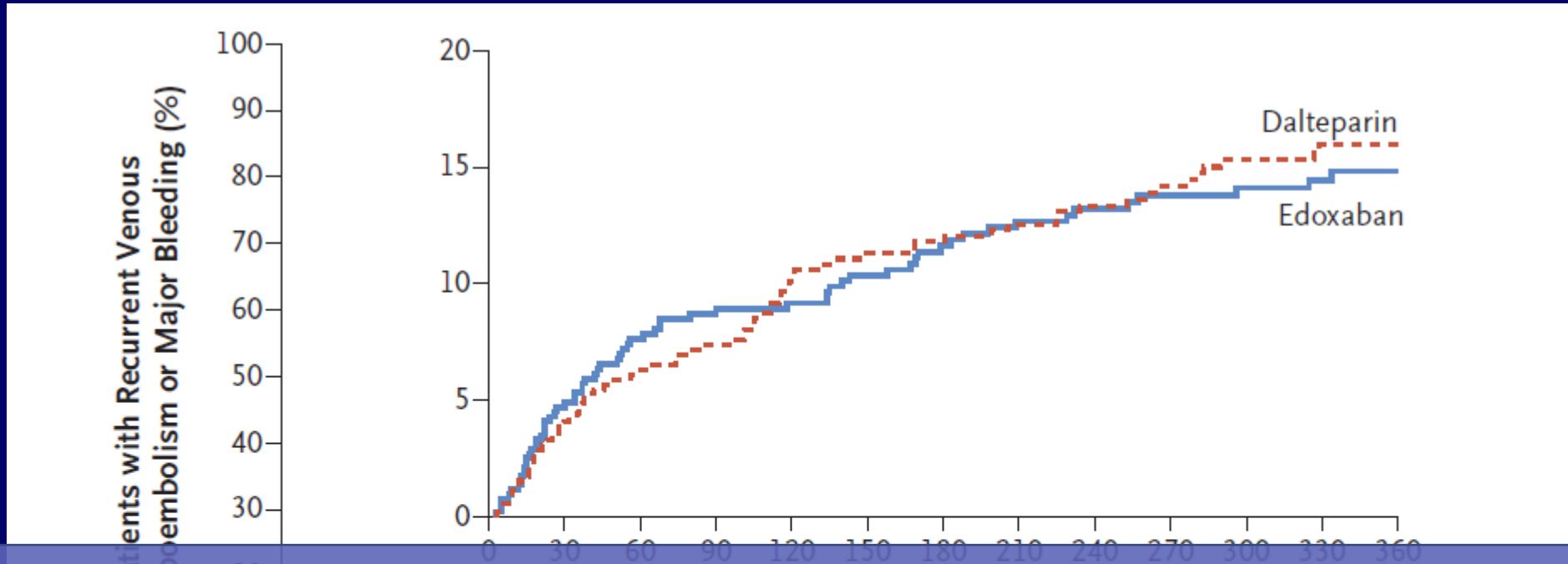
* Aggiustamento a 30 mg per pz con peso < 60 kg, ClCr compresa fra 30 e 50 mL/min, e uso concomitante di potenti inibitori della p-Gp

Localizzazione della Neoplasia / Terapie antitumorali

	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)
Solid tumor – no. (%)	465 (89.1)	467 (89.1)
Colorectal	83 (15.9)	79 (15.1)
Lung	77 (14.8)	75 (14.3)
Genitourinary	65 (12.5)	71 (13.5)
Breast	64 (12.3)	60 (11.5)
Pancreatic or hepatobiliary	49 (9.4)	40 (7.6)
Gynecological	47 (9.0)	63 (12.0)
Upper gastrointestinal	33 (6.3)	21 (4.0)
Other	48 (9.2)	60 (11.5)
Hematological malignancy – no. (%)	56 (10.7)	55 (10.5)

	Edoxaban (n=522)	Dalteparina (n=524)
Antimetaboliti	23.8%	22.5%
Composti antitumorali a base di platino	20.1%	20.4%
Anticorpi monoclonali	8%	10.3%
Bevacizumab	2.5%	3.2%
Taxani	7.7%	9.0%
Terapia ormonale	7.9%	7.1%
Inibitori della topoisomerasi	5.7%	9.2%
Agenti alchilanti	5.3%	7.3%
Antracicline	4.2%	4.8%
Vinca alcaloidi	3.1%	3.4%
Inibitori della tirosin-chinasi	3.4%	3.4%
Immununoterapia	3.1%	1.7%
Inibitori del proteasoma	7%	8%
Antibiotici antitumorali	5%	5%
Miscellanea	14%	14%

Risultati – Endpoint primario composito



Recidiva di TEV o sanguinamento maggiore

Edoxaban
(N=522)

Dalteparina
(524)

67
(12.8%)

71
(13.5%)

HR (95% CI)=0.97 (0.70-1,36)

p = 0.006 per la non inf.

No. at Risk
Edoxaban
Dalteparin

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

Risultati – Endpoint secondario di sicurezza

	EDOXABAN N = 522	DALTEPARINA N = 524	HR (95% CI)
Sanguinamenti Maggiori	36 (6.9%)	21 (4.0%)	1.77 (1.03 - 3.04) <i>p</i> = 0.04
• Fatali	0	2	
• Intracranici	2	4	

Sanguinamenti maggiori: sede

Clinical Outcomes	Edoxaban (n = 522)	Dalteparin (n = 524)
Major bleeding – no. (%)	33 (6.3)	17 (3.2)
Fatal	0	2 (0.4)
Intracranial	2 (0.4)	4 (0.8)
Gastrointestinal	20 (3.8)	6 (1.1)
Upper	17 (3.3)	3 (0.6)
Lower	3 (0.6)	3 (0.6)
Urogenital	5 (1.0)	0
Other	6 (1.1)	7 (1.3)

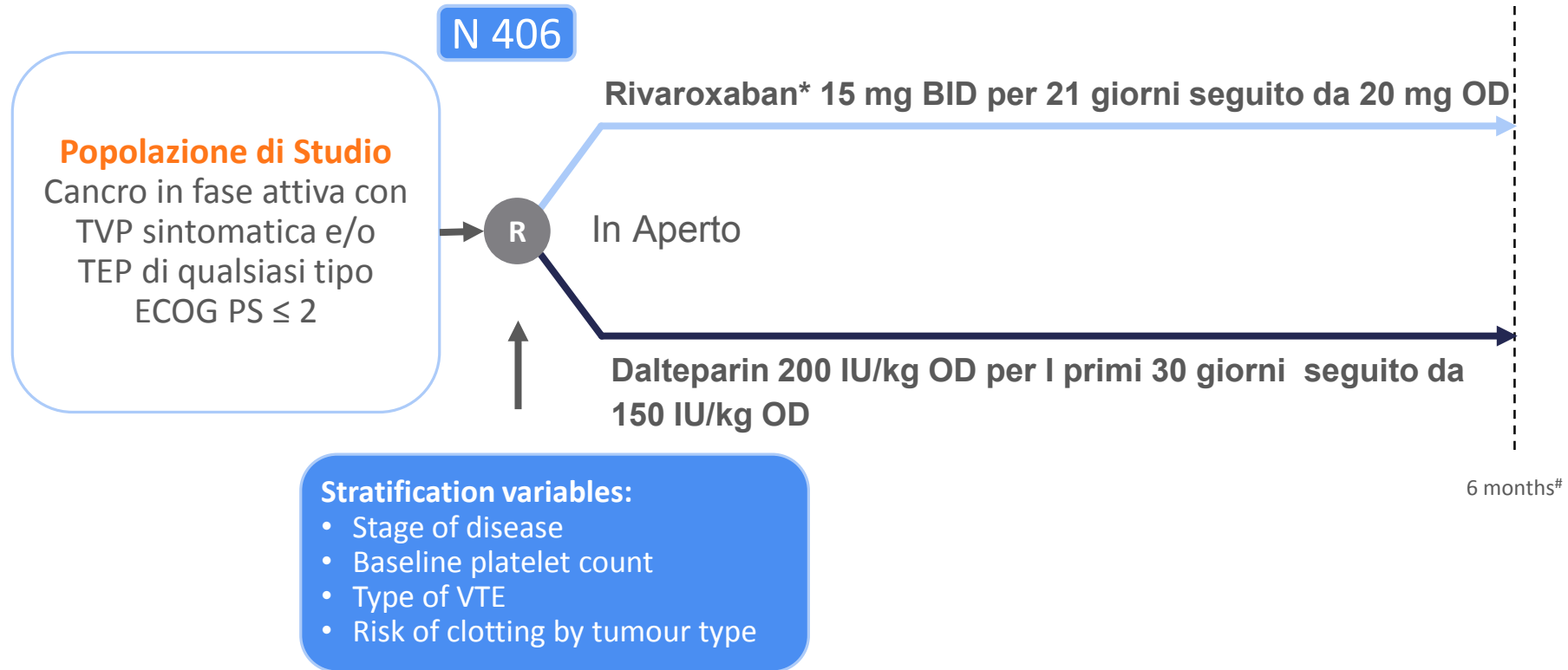
Sanguinamenti Maggiori: Conclusioni degli Autori

The rate of major bleeding was significantly higher with edoxaban than with dalteparin (6.9% and 4.0%, respectively; hazard ratio, 1.77; 95% CI, 1.03 to 3.04; P=0.04). This difference was mainly due to the higher rate of upper gastrointestinal bleeding with edoxaban. This finding is consistent with results of previous studies of direct oral anticoagulants.¹¹ The increase in upper gastrointestinal major bleeding occurred mainly in patients who had entered the trial with gastrointestinal cancer. However, the frequency of severe major bleeding (category 3 or 4; see Table 2) was similar with edoxaban and dalteparin. The 3.2% rate of major bleeding at 6 months in the dalteparin group in this trial is lower than previously reported rates with dalteparin.^{4,16}

- L'incidenza di sanguinamenti è aumentata in modo statisticamente significativo nel braccio edoxaban; **questa differenza è determinata prevalentemente da un più alto tasso di sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore.**
- **L'aumento dei sanguinamenti maggiori del tratto gastrointestinale superiore si è verificato principalmente nei pz che al momento della randomizzazione presentavano un tumore gastrointestinale.**
- **Tuttavia, la frequenza dei sanguinamenti maggiori più severi (categoria 3 e 4 della tabella 2) è stata simile nei due bracci.**

SELECT-D: Studio Pilota di confronto Rivaroxaban vs Dalteparin per il trattamento della trombosi associate a Cancro

Disegno dello Studio: Studio Pilota multicentrico, Prospettico, Randomizzato, in Aperto

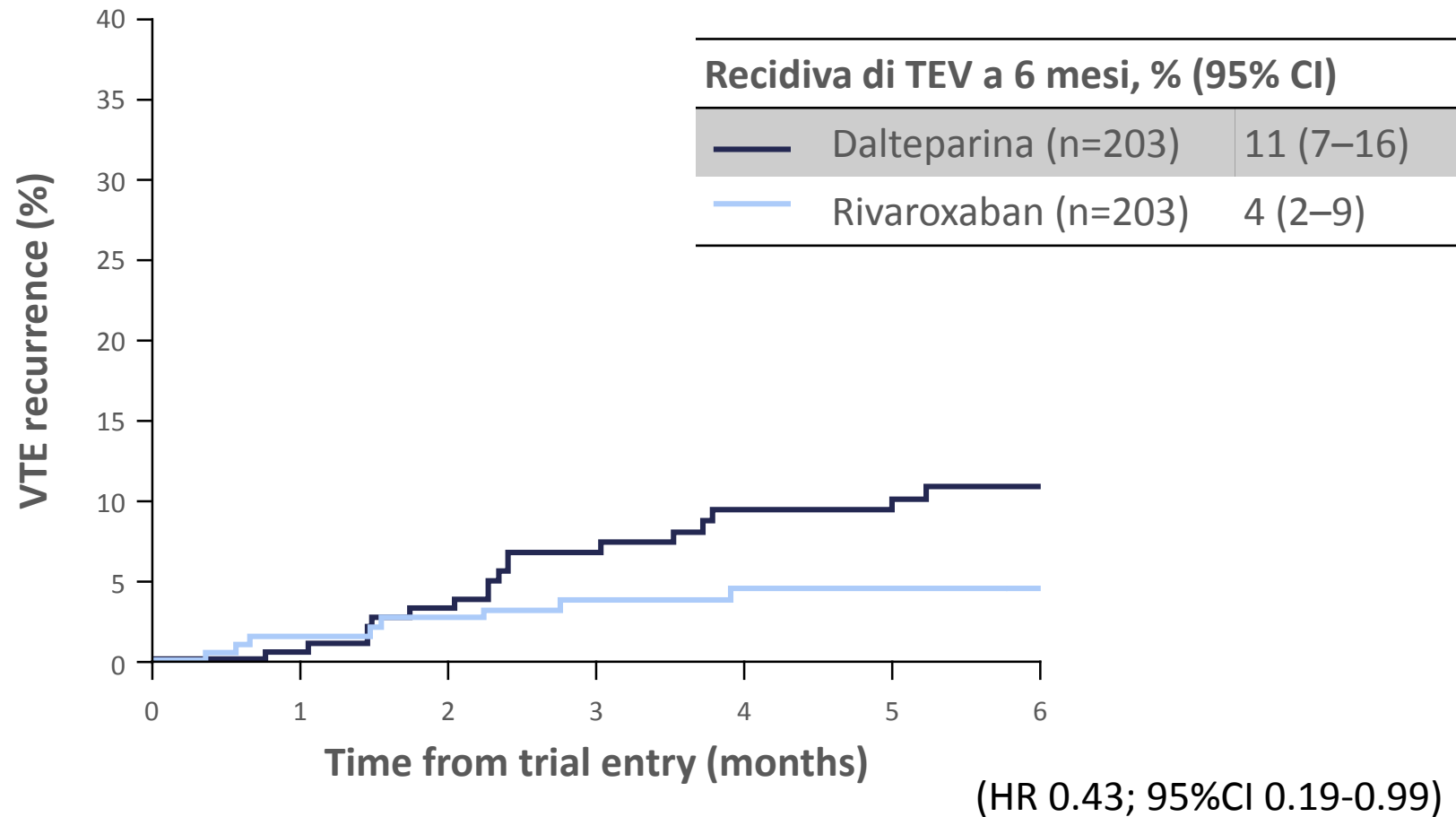


*For patients with CrCl 30–49 ml/min dosing recommendations as in rivaroxaban SmPC; [#]The second randomization phase for extended treatment of VTE from 6 to 12 months for patients with PE as an index event of patients with Residual DVT at 5 month assessment was closed due to low recruitment. Sample size reduced from 530 to 400 patients for main trial comparison (95% CI for VTE recurrence +/-4.5%)

Young A et al. *J Clin Oncol* 2018;doi:10.1200/JCO.2018.78.8034.

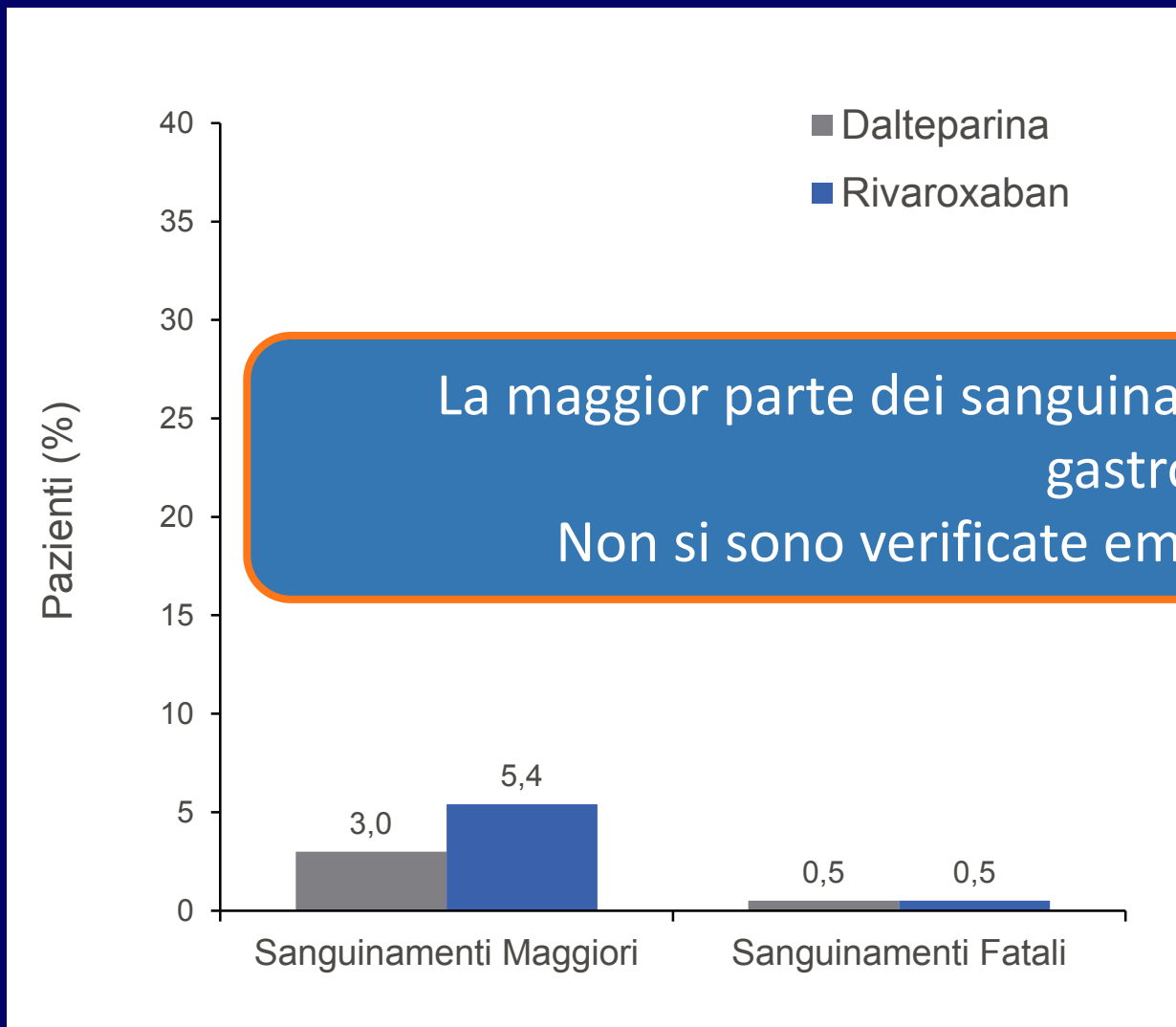


SELECT-D: Risultati – Endpoint primario



*All bleeding events were adjudicated. Clinically Relevant Non Major Bleeding was 12.3% in the rivaroxaban group and 3.4% in the dalteparin group. Overall survival (95% CI) at 6 months was 70% (63–76%) in the rivaroxaban group and 75% (69–81%) in the dalteparin group.

SELECT-D Risultati – Endpoint secondario di sicurezza



La maggior parte dei sanguinamenti maggiori erano sanguinamenti gastrointestinali*.
Non si sono verificate emorragie cerebrali nei due gruppi.

*All bleeding events were adjudicated. Clinically Relevant Non Major Bleeding was 12.3% in the rivaroxaban group and 3.4% in the dalteparin group. Overall survival (95% CI) at 6 months was 70% (63–76%) in the rivaroxaban group and 75% (69–81%) in the dalteparin group.

Young A et al. *J Clin Oncol* 2018;doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.

Linee Guida - National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

NCCN Guidelines for Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease (VTE) V.1.2018 – Follow-Up on 03/12/18

Guideline Page and Request	Panel Discussion/References	Institution Vote			
		YES	NO	ABSTAIN	ABSENT
<p>VTE-E, 2 of 5 Internal request: <u>Combination Therapy Options</u> Consider whether the recommendation for LMWH followed by edoxaban, as listed with dosing details under “Combinations with Edoxaban”, is supported by high-level evidence as an option for therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism.</p>	<p>Uniform panel consensus supported revising the recommendation for LMWH followed by edoxaban to a category 1 treatment option.</p> <p>Supporting References:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescribing information: Dalteparin sodium injection, for subcutaneous use; 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020287s069lbl.pdf. • Prescribing information: Enoxaparin sodium injection for subcutaneous and intravenous use; 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020164s102lbl.pdf • Prescribing Information: Edoxaban tablets, for oral use; 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/206316s012lbl.pdf. • Raskob GE, Es Nv, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. <i>New England Journal of Medicine</i> 2018;378:615-624. 	20	1	0	7

Linee Guida NCCN

Combinations with Edoxaban

Agents	Dosing Details	
	Parenteral Dosing for 5–10 Days ^d	Edoxaban Dosing
LMWH + edoxaban (category 1)	LMWH dosing options: <ul style="list-style-type: none"> • Dalteparin 200 units/kg SC daily¹⁹ • Enoxaparin 1 mg/kg SC every 12 hours⁵ 	After completion of at least 5 days of parenteral anticoagulant, switch to edoxaban 60 mg daily (or 30 mg in patients with Cockcroft-Gault estimated creatinine clearance 30–50 mL/min or weight <60 kg or concomitant potent p-glycoprotein inhibitors or inducers), continuing for at least 6 months ^{c,23,24}
UFH + edoxaban	UFH dosing options: <ul style="list-style-type: none"> • UFH IV 80 units/kg load, then 18 units/kg/h, target aPTT of 2–2.5 x control or per hospital SOPs¹¹ • UFH SC 333 units/kg load, then 250 units/kg every 12 hours¹¹ 	

Combinations with Dabigatran

For patients who refuse or have compelling reasons to avoid long-term LMWH, the following combination regimens are acceptable alternatives:

Agents	Dosing Details	
	Parenteral Dosing for 5–10 Days ^e	Dabigatran Dosing
LMWH + dabigatran	LMWH dosing options: <ul style="list-style-type: none"> • Dalteparin 200 units/kg SC daily¹⁹ • Enoxaparin 1 mg/kg SC every 12 hours⁵ 	After completion of at least 5 days of parenteral anticoagulant, switch to dabigatran 150 mg orally BID (for patients with CrCl >30 mL/min only), continue for at least 6 months ^{c,e,25,26}
UFH + dabigatran	UFH dosing options: <ul style="list-style-type: none"> • UFH IV 80 units/kg load, then 18 units/kg/h, target aPTT of 2–2.5 x control or per hospital SOPs¹¹ • UFH SC 333 units/kg load, then 250 units/kg every 12 hours¹¹ 	

THERAPEUTIC ANTICOAGULATION FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM

- Anticoagulation options recommended for management of VTE in patients with cancer include regimens involving only one agent (monotherapy options) as well as regimens that use more than one type of agent (combination therapy options). This section lists the recommended regimens, including dosing and duration, as well as a list of contraindications and warnings to help guide treatment selection.¹
- Select regimen based on: Renal failure ($C_{cr} < 30$ mL/min), inpatient/outpatient, FDA approval, cost, ease of administration, monitoring, bleeding risk assessment, and ability to reverse anticoagulation. ([See Contraindications and Warnings on VTE-E, 4 of 5](#)).
- Baseline laboratory testing: CBC, renal and hepatic function panel, aPTT, and PT/INR.
- Follow institutional standard operating procedures (SOPs) for dosing schedules. If no SOPs then use the American College of Chest Physicians (ACCP) recommendations.²
- Following initiation of anticoagulant: Hemoglobin, hematocrit, and platelet count at least every 2–3 days for the first 14 days and every 2 weeks thereafter or as clinically indicated.

Monotherapy Options

Agent(s)	Dosing Details ^c
LMWH – preferred for first 6 months in patients with proximal DVT or PE and for prevention of recurrent VTE in patients with advanced metastatic cancer.	
• Dalteparin (category 1)	200 units/kg SC daily for 30 days, then 150 units/kg once daily for 2–6 months ^{a,3,4}
• Enoxaparin	1 mg/kg SC every 12 hours ^{d,5-8}
Fondaparinux	5 mg [< 50 kg]; 7.5 mg [50–100 kg]; 10 mg [> 100 kg] SC daily ^{9,10}
Unfractionated heparin (UFH) (category 2B)	
• UFH IV then SC	IV 80 units/kg load, then 18 units/kg/h, target aPTT of 2–2.5 x control or per hospital SOPs, then SC 250 units/kg every 12 hours ¹¹
• UFH SC	SC 333 unit/kg load, then SC 250 units/kg every 12 hours ^{11,12}
For patients who refuse or have compelling reasons to avoid LMWH, ^d the following direct oral anticoagulants (DOACs) are acceptable alternatives for management of VTE:	
• Apixaban	10 mg orally BID for 7 days, then 5 mg BID ^{13,14}
• Rivaroxaban	15 mg orally BID for 21 days, then 20 mg daily ¹⁵⁻¹⁸

Linee Guida - International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 16: 1–4

DOI: 10.1111/jth.14219

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

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

A. A. KHORANA,* S. NOBLE,† A. Y. Y. LEE,‡ G. SOFF,§ G. MEYER,¶ C. O'CONNELL** and M. CARRIER††

*Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA; †Marie Curie Palliative Care Research Centre, Cardiff University, Cardiff, UK; ‡Department of Medicine, University of British Columbia, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, British Columbia, Canada; §Division of Hematologic Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ¶Department of Respiratory Disease, Hopital Europeen Georges Pompidou, AP-HP, INSERM CIC1418 and Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; **Keck School of Medicine of the University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; and ††Department of Medicine, Ottawa Hospital Research Institute at the University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Linee Guida - International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)

- Si raccomanda sempre di scegliere la terapia di comune accordo con il paziente “alleanza medico-paziente”
- Si suggerisce l'uso dei **NAO** nei seguenti contesti
 - Basso rischio di sanguinamento
 - In assenza di interazione con terapie oncologiche in atto
 - **Edoxaban e Rivaroxaban** sono gli unici NAO ad avere studi randomizzati vs EBPM
- Si suggerisce l'uso delle **EBPM** nei seguenti contesti
 - Tumori ad alto rischio di sanguinamento (es: Cancro GI, genitourinario, vescica)
 - Presenza di disturbi del tratto GI (es: ulcere duodenali, gastriti, esofagiti e coliti)

Studi in corso sui NAO nel Trattamento del TEV nei Pazienti con Cancro

Table 3. Currently ongoing studies on DOACs for the treatment of VTE in patients with cancer (ClinicalTrials.gov.) [54].

Title, Trial Number	Study design	PHASE	Condition	Study drug	Comparator
CONKO_011/AIO-SUP-0115/Ass.: Rivaroxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism (VTE) in Cancer Patients – a Randomized Phase III Study (NCT02583191)	RCT	III	VTE	Rivaroxaban	LMWH
A Non-interventional Study on Xarelto for Treatment of Venous Thromboembolism (VTE) and Prevention of Recurrent VTE in Patients With Active Cancer (COSIMO) (NCT027426239)	Prospective, cohort	III	DVT and PE	Rivaroxaban	-
Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer (CARAVAGGIO) NCT03045406	RCT	III	VTE	Apixaban	LMWH
Rivaroxaban Utilization for Treatment and Prevention of Thromboembolism in Cancer Patients: Experience at a Comprehensive Cancer Center (NCT02502396)	Retrospective Cohort	Not Applicable	DVT of the Lower and Upper Extremities PE NVAF	Rivaroxaban	
Cancer Associated Thrombosis, a Pilot Treatment Study Using Rivaroxaban (CASTA-DIVA) (NCT02746185)	rct	III	VTE	rivaroxaban	LMWH
Direct oral anticoagulants (DOACs) vs LMWH+/_warfarin for VTE in cancer: a randomized effectiveness trial (CANVAS Trial) (NCT02744092)	RCT	Not Applicable	Cumulative VTE recurrence	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	LMWH alone or with warfarin
A Study of Dabigatran Etxilate as Primary Treatment of Malignancy Associated Venous Thromboembolism (NCT03240120)	RCT	III	VTE	Dabigatran etexilate	Tinzaparin
A Randomized Phase II Study to Compare the Safety and Efficacy of Dalteparin vs. Rivaroxaban for Cancer-associated Venous Thromboembolism (PRIORITY) NCT03139487	RCT	II		Rivaroxaban	Dalteparin
Apixaban as Treatment of Venous Thrombosis in Patients With Cancer: The CAP Study (CAP) (NCT02581176)	Single Group Assignment	IV		Apixaban	-

Studi in corso sui NAO nel Trattamento del TEV nei Pazienti con Cancro

APIXABAN

Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer (CARAVAGGIO) NCT03045406

RCT

III

VTE

Apixaban

LMWH

RIVAROXABAN

CONKO_011/AIO-SUP-0115/Aspirin + Rivaroxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism (VTE) in Cancer Patients – Phase III Study (NCT02583111)

RCT

III

VTE

Rivaroxaban

LMWH

Cancer Associated Thrombosis Study Using Rivaroxaban (NCT02746185)

The logo for Callisto, featuring the word "CALLISTO" in a bold, sans-serif font. The letter "a" is highlighted in pink. To the right of the text is a stylized graphic of a planet with several smaller spheres orbiting it, all enclosed within a white speech bubble shape.

rivaroxaban

LMWH

DABIGATRAN

A Study of Dabigatran Etexilate as Primary Treatment of Malignancy Associated Venous Thromboembolism (NCT03240120)

RCT

III

VTE

Dabigatran etexilate

Tinzaparin

Conclusioni

- L'EBPM rappresenta attualmente il farmaco di prima scelta per il trattamento iniziale e a lungo termine (fino a 6 mesi) del TEV nel paziente oncologico
- Per i pazienti con malattia oncologica attiva va valutata l'estensione del trattamento anticoagulante (EBPM/VKA) con periodiche rivalutazioni del rapporto rischio/beneficio del trattamento anticoagulante
- Per quanto riguarda i NAO vi sono evidenze emergenti a favore della loro efficacia e sicurezza in questo particolare setting clinico (EDOxaban, Rivaroxaban) escludendo i pazienti con tumori gastrointestinali

Paziente oncologico e rischio tromboembolico

- Tromboembolismo Venoso (TEV)
 - Trombosi Venosa Profonda (TVP)
 - Trombo Embolia Polmonare (TEP)

- Rischio Tromboembolico nella Fibrillazione Atriale (FA)

Paziente oncologico e rischio tromboembolico

- Rischio Tromboembolico nella Fibrillazione Atriale (FA)

Fibrillazione Atriale (FA) e Cancro

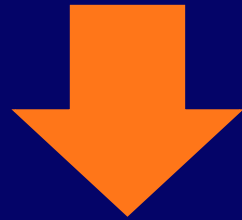
- FA ha un elevata prevalenza ed incidenza nel paziente oncologico
 - Presenza di comorbidità (ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, ..)
 - Effetto diretto del tumore (disidratazione, alterazioni del tono simpatico correlate ad ansia o dolore cronico, stato infiammatorio, ..)
 - Complicanza della terapia oncologica (es. dopo resezione polmonare, effetti collaterali di terapia farmacologiche..)
 - Aumento della sopravvivenza dei pazienti oncologici

Trattamento Anticoagulante con NAO nel Paziente Oncologico con Fibrillazione Atriale

- Non sono ancora stati condotti studi clinici randomizzati che abbiano confrontato i NAO a VKA nei pazienti con FA
- Analisi di sottogruppo nell'ambito dei grossi studi registrativi di fase III sull'utilizzo dei NAO nei pazienti con Cancro non sono possibili

Trattamento Anticoagulante con NAO nel Paziente Oncologico con Fibrillazione Atriale

- I risultati dell'Hokusai-VTE Cancer possano essere applicati anche ai pazienti con FA ?



Necessari dati aggiuntivi

Trattamento anticoagulante nel paziente oncologico con FA



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2018) **00**, 1–64

doi:10.1093/eurheartj/ehy136

SPECIAL ARTICLE

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

Jan Steffel^{1*}, Peter Verhamme², Tatjana S. Potpara³, Pierre Albaladejo⁴, Matthias Antz⁵, Lien Desteghe⁶, Karl Georg Haeusler⁷, Jonas Oldgren⁸, Holger Reinecke⁹, Vanessa Roldan-Schilling¹⁰, Nigel Rowell¹¹, Peter Sinnaeve², Ronan Collins¹², A. John Camm¹³, and Hein Heidbüchel^{6,14}

Trattamento anticoagulante nel paziente oncologico con FA

Table 1. Risk-Assessment Model for Venous Thromboembolism, According to the Khorana Score.*

Variable	Points	Odds Ratio (95% CI)
Type of cancer		
Stomach or pancreatic	2	4.3 (1.2–15.6)
Lung, lymphoma, gynecologic, bladder, or testicular	1	1.5 (0.9–2.7)
Platelet count $\geq 350,000/\text{mm}^3$	1	1.8 (1.1–3.2)
Hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$	1	2.4 (1.4–4.2)
White-cell count $> 11,000/\text{mm}^3$	1	2.2 (1.2–4.0)
BMI ≥ 35	1	2.5 (1.3–4.7)

Interdisciplinary teamwork

- (1) Estimate individual patient risk profile
 - AF-related risk factors (CHA₂DS₂-VASc, bleeding risk)
 - Cancer-related risk factors (type, liver metastases, coagulopathy, renal/hepatic function etc.)
 - Treatment-related risk factors (thrombocytopenia, surgery, radiation, central lines etc.)
- (2) Choose anticoagulant
 - Current standard of care: VKA/(LMWH)^a
 - NOACs: Available data scarce, but encouraging
 - Consider patient preference (VKA vs. NOAC)
- (3) Protect the patient
 - Gastric protection (PPI/H₂ blockers)
 - Beware of drug–drug interactions (Table 4)
 - Dose reduction/treatment interruption (if platelets $< 50\text{k}$, renal dysfunction, bleeding, . . .)

Beware

- Risk of thromboembolism \uparrow
- Risk of bleeding \uparrow

Suggerimenti Pratici

1. Valutazione multidisciplinare
2. Nei pz *naive* sono di prima scelta i VKA (EBPM) (esperienza clinica)
→ Ma valutare anche le preferenze del paziente
3. Se pz già in NAO → Proseguire
 - valutando presenza di interazioni farmacologiche e tp mielosoppressiva
 - con conseguente adeguamento del dosaggio o momentanea sospensione nei casi indicati (tp mielosoppressiva/RT/insufficienza renale e/o epatica)

Grazie per l'attenzione...