

Position paper of the Italian Society
of Internal Medicine (SIMI)
on prophylaxis and treatment
of venous thromboembolism
in patients with cancer

Introduzione

- i pazienti oncologici sono ad alto rischio di sviluppare eventi tromboembolici, sia del distretto venoso (trombosi venosa, embolia polmonare), che arterioso.
- Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta la seconda causa di morte nei pazienti con cancro, seconda soltanto all'evoluzione della malattia stessa.
- I pazienti oncologici sono soggetti sia ad un aumentato rischio di recidiva di TEV, che di sanguinamento durante la terapia anticoagulante e la gestione degli eventi tromboembolici spesso può interrompere o ritardare l'attuazione delle terapie antineoplastiche.

Scopo

- Fornire un valido strumento di aiuto al medico per la gestione del TEV nei pazienti oncologici, basandosi sulle evidenze scientifiche disponibili, seppur talvolta ancora scarse o controverse

Il documento

- Organizzato in sezioni, inizia con la trattazione dell'epidemiologia, dei principali fattori di rischio, e dei meccanismi patogenetici riconosciuti della trombosi associata a neoplasia.

Table 1 Clinical factors associated with increased risk of cancer-associated VTE (modified from Khorana et al. [16])

Cancer-related factors

Primary site of cancer (mostly pancreas, brain, stomach, kidney, lung, lymphoma, myeloma)

Histology (especially adenocarcinoma)

Advanced stage (metastatic)

Initial period after cancer diagnosis

Patient-related factors

Demographics: older age, female sex, African ethnicity

Comorbidities (infection, chronic kidney disease, pulmonary disease, atherothrombotic disease, obesity)

History of venous thromboembolism, inherited thrombophilia

Low performance status

Treatment-related factors

Major surgery

Hospitalization

Chemotherapy and anti-angiogenic agents

Hormonal therapy

Transfusion, central venous catheters

Il documento

- Ampia porzione dedicata alla profilassi ed alla terapia del TEV nel paziente con cancro: accanto alla terapia “convenzionale”, basata su eparina a basso peso molecolare o fondaparinux, gli autori si soffermano sulle recenti evidenze che hanno portato all'introduzione degli anticoagulanti orali diretti per questa indicazione, fornendo la possibilità di una gestione ospedaliera rapida con basso rischio di mortalità e nuove prospettive per la prevenzione di recidive.

Il documento

- Trattazione degli aspetti più pratici della gestione della terapia anticoagulante: principali interazioni farmacologiche (in particolare con i chemioterapici), problema dell'aderenza alla terapia, strategie da adottare in caso di recidiva di trombosi, sanguinamento, insufficienza renale, trombocitopenia.

Table 6 Reversal strategies to VKA-associated major bleeding (modified from Ref. [99])

VKA suspension, vitamin K administration (10 mg intravenously in at least 30 min) AND:

INR 1.5–2	PCC 20 UI/kg body weight ^a
INR 2.1-3.9	PCC 30 UI/kg body weight ^a
INR 4.0–5.9	PCC 40 UI/kg body weight ^a
INR > 6	PCC 50 UI/kg body weight ^a

After PCC administration, check INR: if > 1.5, repeat PCC infusion

^aPCC (4 factors) is given intravenously in 15–20 min

Table 8 Reversal measures for major and life-threatening bleeding during treatment with parenteral anticoagulants (modified from Ref. [98])

Drug	Reversal strategies
UFH	Protamine sulfate: 1 mg/100 U of UFH given in the preceding 2 h
LMWH	Protamine sulfate: 1 mg/100 U of LMWH given in the preceding 8 h
Fondaparinux	No antidote Consider off-label rFVIIa in critical bleeding

Table 7 Suggested approach to DOAC-associated major bleeding (modified from Ref. [91])

	Direct thrombin inhibitor (dabigatran)	FXa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
No life-threatening major bleeding	<p>General supportive measures</p> <p>Tranexamic acid can be considered as adjuvant (1 g i.v., repeat every 6 h, if necessary)</p> <p>Desmopressin can be considered in special cases such as coagulopathy or thrombocytopeny; 0.3 mg/kg i.v. infusion (max dose 20 µg)</p> <p>Only for dabigatran:</p> <p>Maintain diuresis</p> <p>Consider dialysis</p> <p>Consider idarucizumab (see below)</p>	
Life-threatening major bleeding	<p>All the above</p> <p>Direct reversal: Idarucizumab 5 g i.v. in two doses a 2.5 g i.v. no more than 15 min apart</p>	<p>All the above</p> <p>Direct reversal: Andexanet alpha (if available and approved by EMA)</p>

Prothrombin complex concentrate (PCC) 50 U/kg (with additional 25 U/kg if clinically needed)
 Activated PCC (aPCC) 50 U/kg; max 200 U/kg/day: no strong data about additional benefit over PCC. Can be considered before PCC, if available (a)

(a) It induces a strong pro-coagulant effect and should be used by experienced physicians

Conclusioni

- La stretta relazione tra trombosi e cancro costituisce una problematica clinica e diagnostico-terapeutica di grande interesse, coinvolgendo specialisti di molteplici discipline (Oncologo, Ematologo, Internista, Chirurgo, Radioterapista, etc).
- Pertanto, solo un approccio multidisciplinare, basato sulle evidenze e che tenga conto delle più recenti acquisizioni scientifiche, è attualmente in grado di consentire la gestione ottimale della patologia tromboembolica nel paziente oncologico.