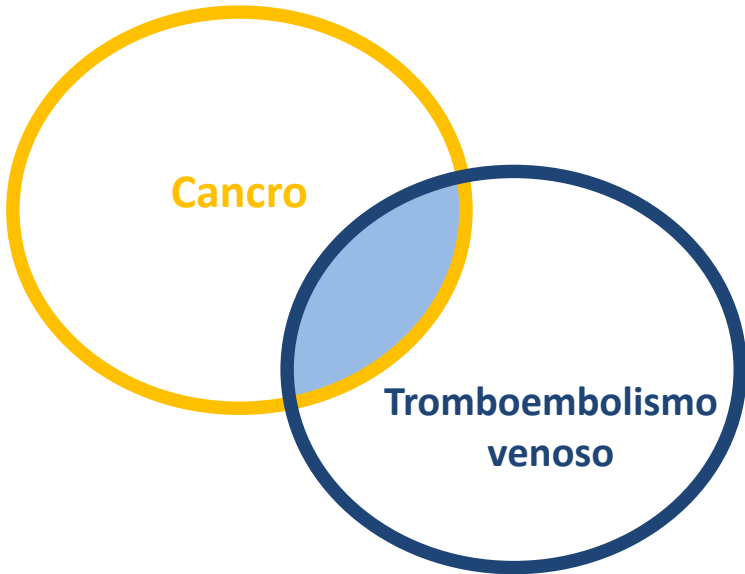


Epidemiologia e fisiopatologia di cancro e TEV

TEV e Cancro sono strettamente correlati



- I pz. con cancro hanno, rispetto alla popolazione generale, **un rischio di sviluppare TEV che risulta da 4 a 6 volte maggiore.**¹
- **~15% dei pz. con cancro** manifesta un episodio di TEV.²
- **~20% di TEV** si verificano in pz. con cancro.²⁻³
- **10% dei pz. con TEV** non provocato sviluppano un tumore nei successivi 1-2 anni.⁴
- **Il TEV è la seconda causa di morte** nei pz. con cancro.⁵

1. Heit JA et al. Arch Intern Med 2000;160:809-15

2. Agnelli G, Verso M. J Thromb Haemost. 2011;9(suppl 1):316-24

3. Heit JA et al. Arch Intern Med 2002;162:1245-8

4. H.M.Otten et al. Thrombosis Research 2001; 102:187-194

5. Khorana et al. J Thromb Haemost 2007;5(3):632-4

Il rischio di TEV nel cancro è multifattoriale

Fattori legati al paziente

- Comorbidità mediche (Charlson Comorbidity Index ≥ 3)
- Presenza di vene varicose
- Pregresso TEV
- Fattori di rischio ereditari (es. fattore V Leiden)

Fattori legati al tumore

- Sito del cancro:
 - Rischio Molto alto: stomaco, pancreas, cervello
 - Rischio Alto: polmone, ematologico, ginecologico, renale, vescica
- Grado istologico del tumore
- Stadiazione del cancro/metastasi
- Tumori diagnosticati più recentemente (< 6 mesi)

Cancro-Fattori di rischio di TEV

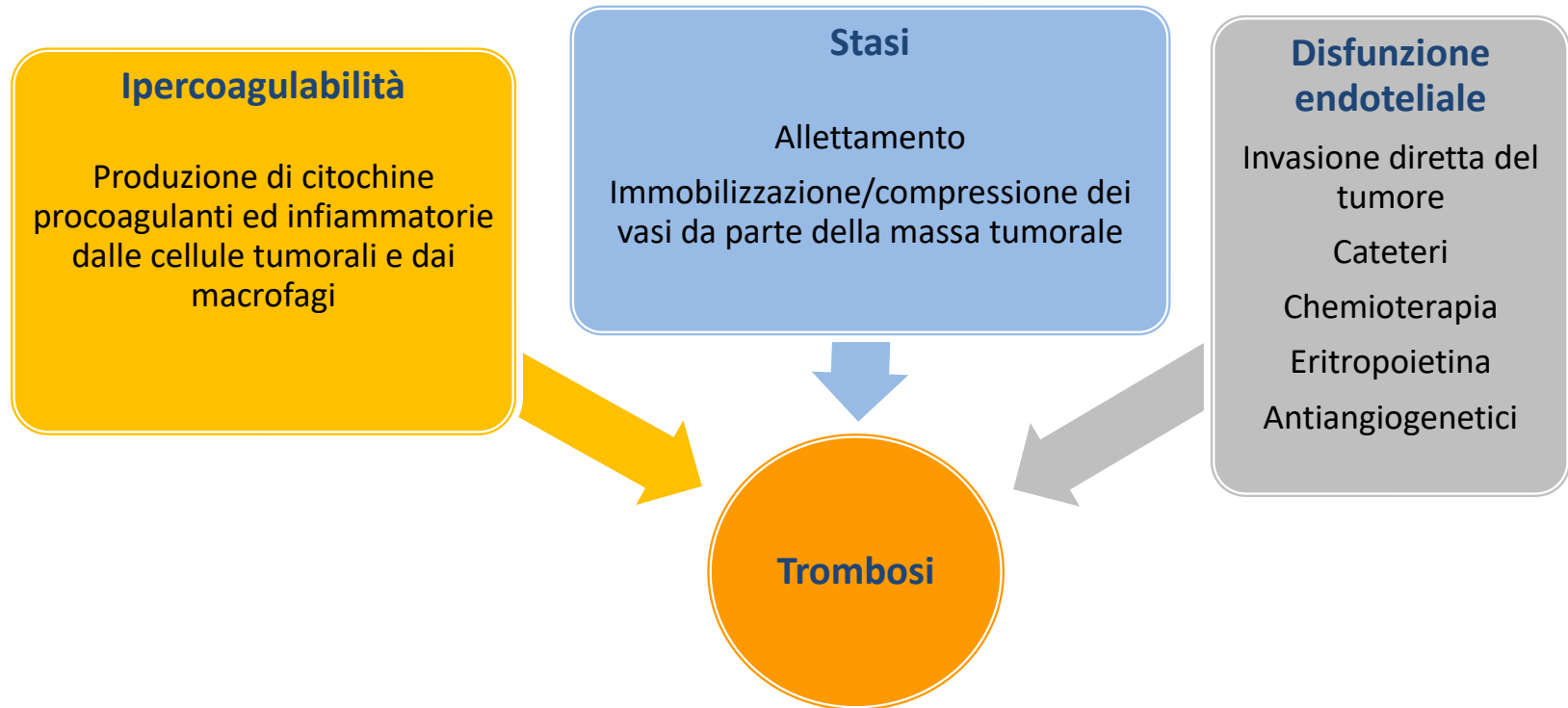
Fattori legati al trattamento

- Platino e altre chemioterapie
- Inibitori dell'angiogenesi
- Terapia ormonale
- Chirurgia
- Radioterapia
- Trasfusioni di sangue
- Catetere venoso centrale
- Immobilità e ospedalizzazione

Biomarkers

- Biomarkers ematologici (es piastrine, emoglobina, conta dei leucociti)
- D-dimero
- P-selectina
- Frammento della protrombina 1+2
- Potenziale endogeno di trombina
- Attività del TF
- Proteina C reattiva

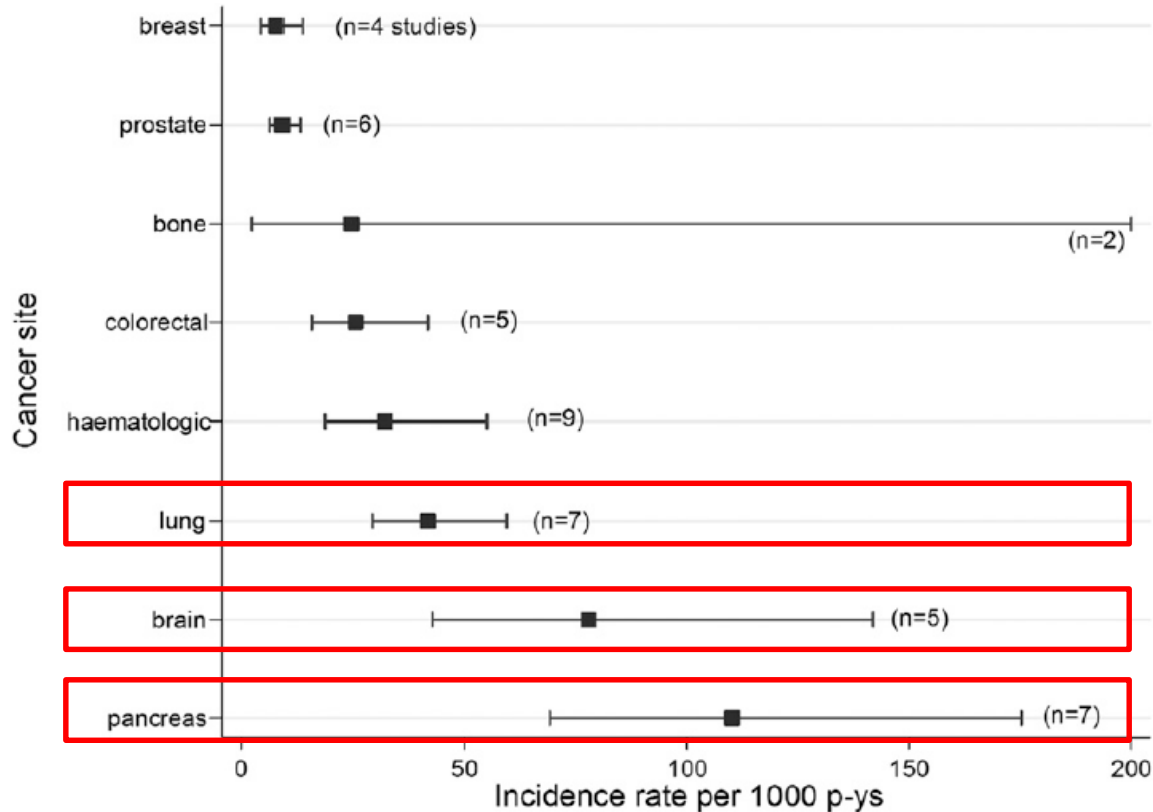
I fattori legati al tumore contribuiscono alla triade di Virchow e aumentano il rischio trombotico



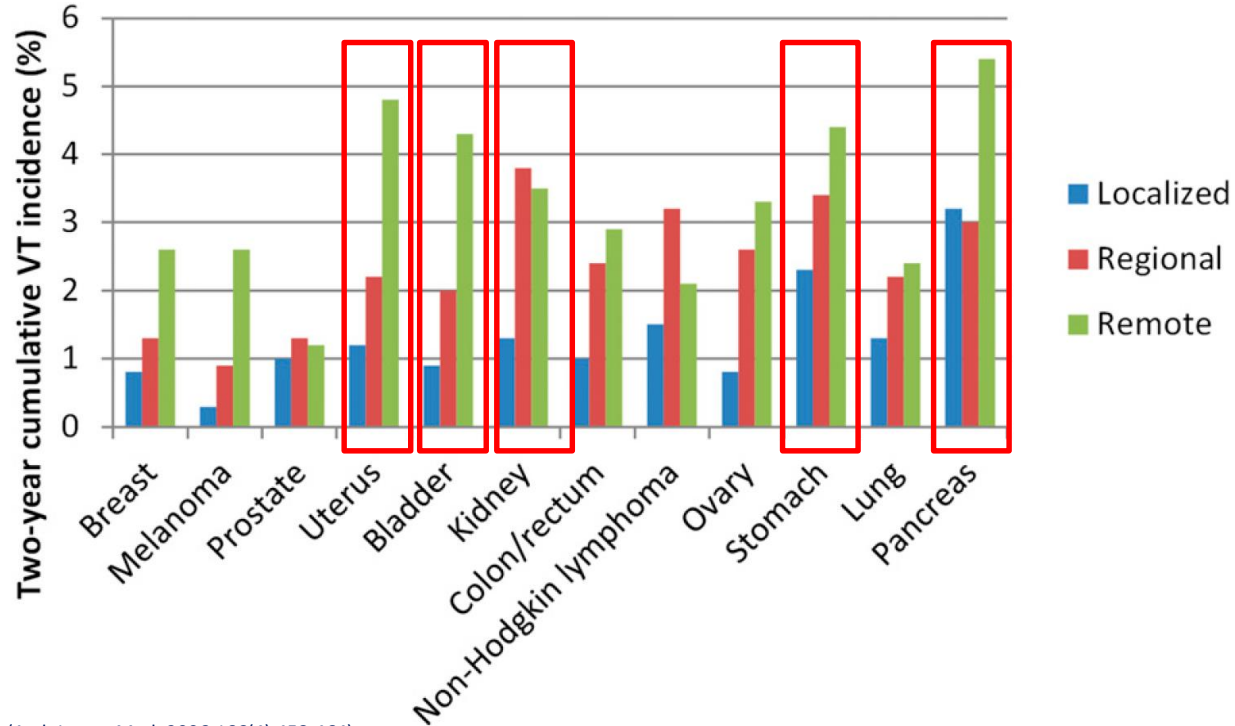
Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis

Jasmijn F. Timp,¹ Sigrid K. Braekkan,² Henri H. Versteeg,^{3,4} and Suzanne C. Cannegieter¹

Pooled incidence rates (per 1000 person-years) of venous thrombosis per type of cancer



***Two-year cumulative incidence (%) of venous thrombosis per type and stage of cancer**



*From California Cancer Registry study(Arch Intern Med. 2006;166(4):458-464).

Prevalenza di TEV in base al tipo di cancro

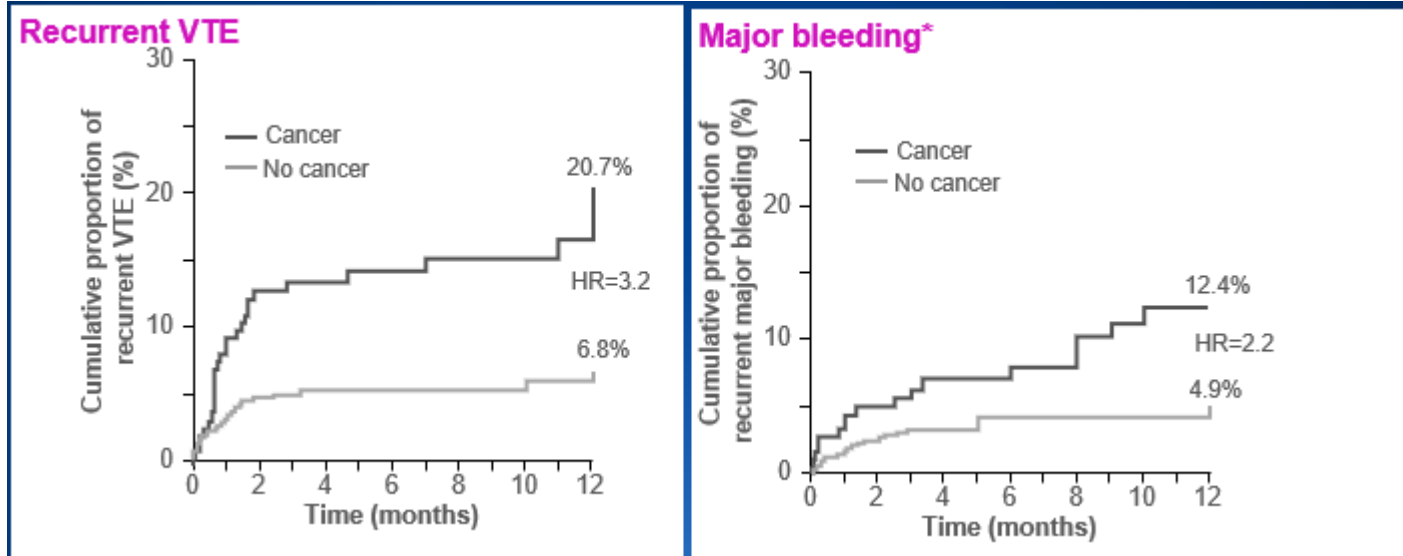
Pazienti con cancro attivo* e primo episodio di TEV (N=6592)

	DVT (n=3055)	PE (n=3537)	Total (n=6592)
Common cancer types, n (%)			
Prostate (males)	288 (19.8)	301 (16.9)	589 (18.2)
Breast (females)	244 (15.2)	316 (18.0)	560 (16.7)
Lung	336 (11.0)	634 (17.9)	970 (14.7)
Colon	417 (13.6)	476 (13.5)	893 (13.5)
Ovarian (females)	158 (9.9)	205 (11.7)	363 (10.8)
Haematological	371 (12.1)	318 (9.0)	689 (10.5)
Bladder	202 (6.6)	146 (4.1)	348 (5.3)
Uterus (females)	86 (5.4)	63 (3.6)	149 (4.4)
Pancreas	136 (4.5)	142 (4.0)	278 (4.2)
Stomach	118 (3.9)	154 (4.4)	272 (4.1)
Brain	81 (2.7)	90 (2.5)	171 (2.6)
None of the above	722 (23.6)	805 (22.8)	1527 (23.2)

*Definito da una prima diagnosi di cancro: ad una dimissione ospedaliera (esclusi I tumori cutanei diversi dal melanoma), a un trattamento durante il ricovero con terapia radiante, chemioterapia o trapianto di midollo

Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis

Paolo Prandoni, Antonie W. A. Lensing, Andrea Piccoli, Enrico Bernardi, Paolo Simioni, Bruno Girolami, Antonio Marchiori, Paola Sabbion, Martin H. Prins, Franco Noventa, and Antonio Girolami



*Defined as overt and associated with either a decrease in the haemoglobin level (at least 2.0 g/dl) or the need for transfusion (≥ 2 units of blood), if it was retroperitoneal or intracranial, or if the treatment had to be discontinued permanently

Cancer patients with venous thrombosis are more likely to develop recurrent thromboembolic complications and major bleeding during anticoagulant treatment than those without malignancy. These risks correlate with the extent of cancer.

Raccomandazioni delle Linee Guida per la terapia del TEV nei pz con cancro

Terapie antitrombotiche del TEV nei pz con cancro

	ESC 2014 ¹	ACCP 2016 ²	ESMO 2011 ³ *
Trattamento acuto del TEV	LMWH (<i>Classe IIa Livello B</i>)	LMWH > VKA (<i>Grado 2B</i>) > Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban (<i>Grado 2C</i>)	LMWH or IV UFH per almeno 5 giorni, dopo dosi più basse di LMWH in monoterapia > VKA monoterapia (IA)
Durata dell'anticoagulazione	3–6 mesi Un'anticoagulazione estesa dovrebbe essere considerata per un periodo indefinito o finché il cancro viene curato	Terapia estesa indipendentemente dal rischio di sanguinamento	Dosi più basse di LMWH per 6 mesi > VKA per 3-6 mesi

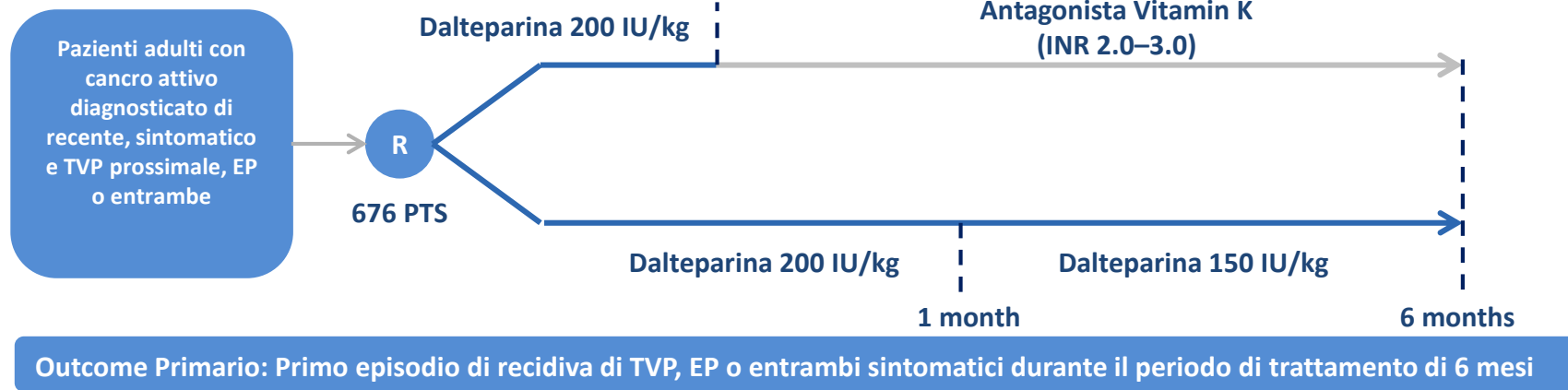
*ESMO: European Society for Medical Oncology

1. Konstantinides et al. Eur Heart J 2014;35:3033–73;
2. Kearon C, et al, CHEST 2016;149:315–52;
3. Mandalà M, et al. Ann Oncol 2011;22(suppl 6):vi85–92

Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

Agnes Y.Y. Lee, M.D., Mark N. Levine, M.D., Ross I. Baker, M.D.,
Chris Bowden, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., Martin Prins, M.D.,
Frederick R. Rickles, M.D., Jim A. Julian, M.Math., Susan Haley, B.Sc.,
Michael J. Kovacs, M.D., and Michael Gent, D.Sc.,
for the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin
versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous
Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators*

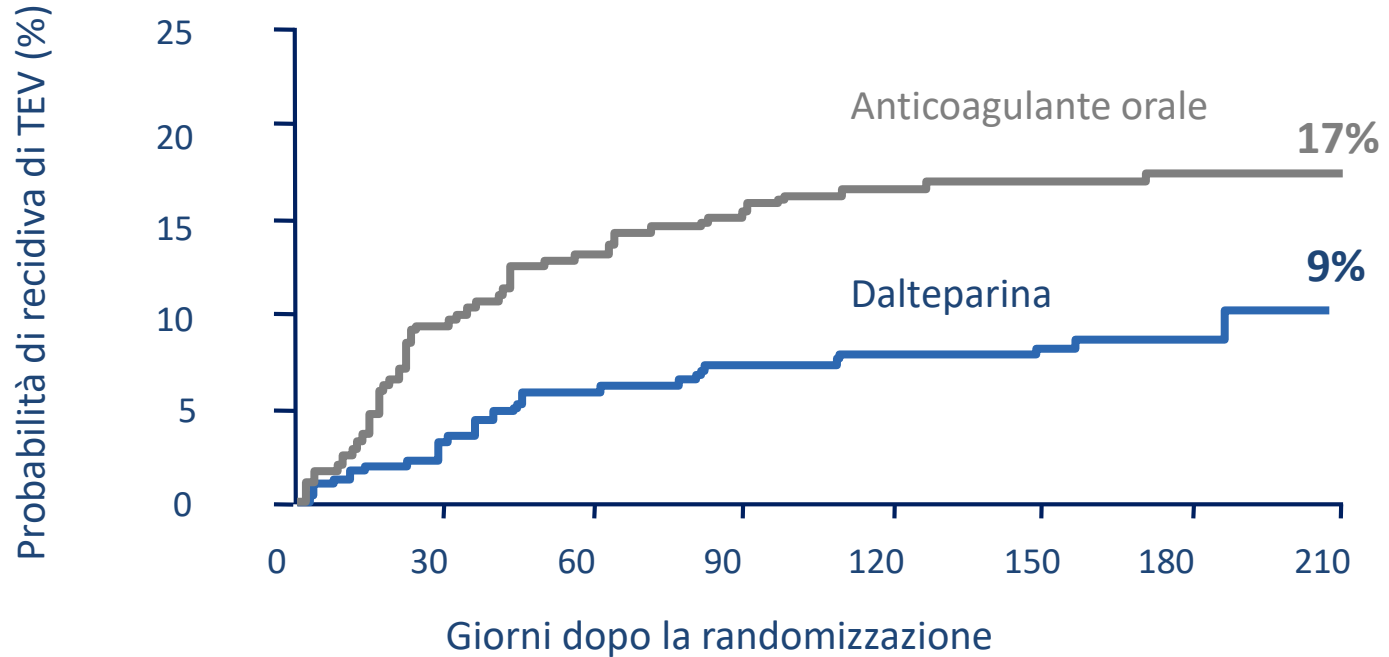
CLOT: disegno dello studio



Criteria di inclusione

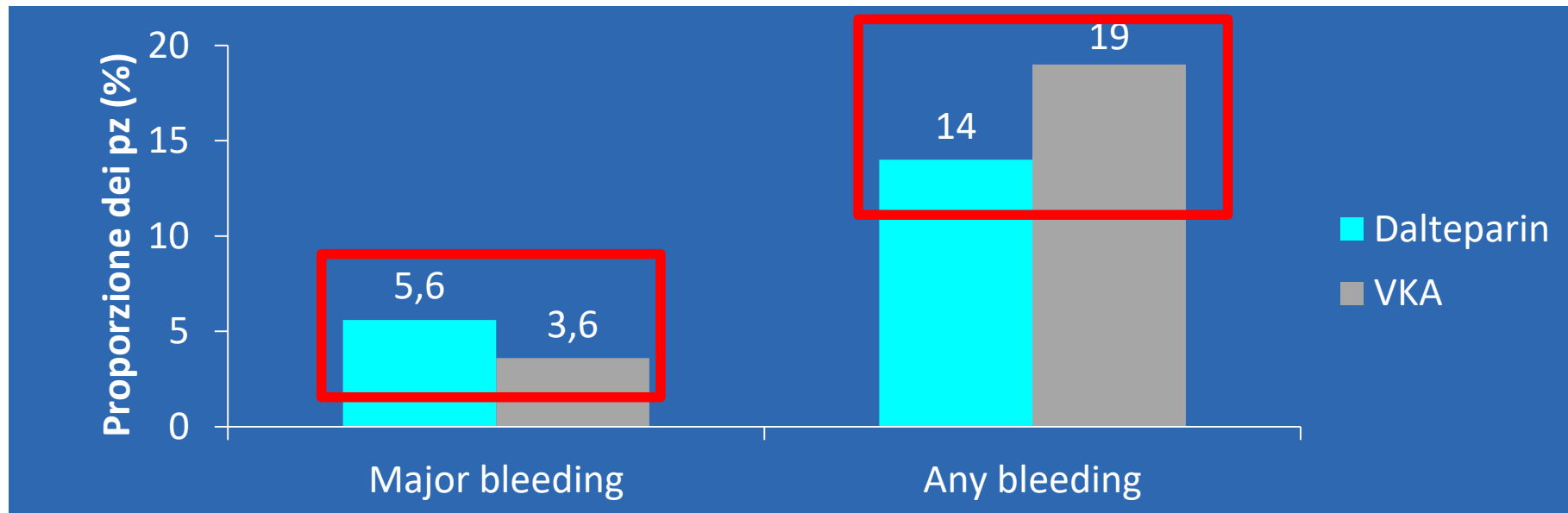
- Pazienti adulti con cancro attivo e recentemente diagnosticato e TVP, EP o entrambi erano eleggibili.
- Il cancro attivo era definito come:
 - Tumori, ad esclusione dei tumori baso cellulari e squamo cellulari della pelle, diagnosticati entro 6 mesi dall'arruolamento,
 - Tumori in trattamento nei 6 mesi precedenti l'arruolamento
 - Recidiva di cancro o cancro metastatico

CLOT: recidiva di TEV



CLOT: sanguinamenti

- ▶ Nessuna differenza significativa nei sanguinamenti maggiori nei due gruppi di trattamento ($p=0.27$)
- ▶ I sanguinamenti si sono verificati nel 14% dei pz nel braccio dalteparina e nel 19% dei pz nel braccio dell'anticoagulante orale ($p=0.09$)



LMWH per il trattamento delle TEV nei pz con cancro

- ▶ Rispetto ai VKA le LMWH hanno una PK/PD stabile, hanno una minima interazione con cibo e farmaci, hanno un dosaggio fisso e non richiedono un monitoraggio continuo della coagulazione¹; il loro utilizzo viene raccomandato per almeno 6 mesi o in modo indefinito nei pz con cancro ad alto rischio tromboembolico²⁻⁴
- ▶ Tuttavia l'utilizzo di LMWH può essere gravoso a causa della somministrazione con iniezioni sottocutanee¹

1. van Es N, et al. *Thromb Haemost.* 2015;114:1268–76.

2. Kearon C, et al. *Chest.* 2012;141 (Suppl 2):E419S–94S.

3. Lyman GH, et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:2189–204.

4. Mandalá M, et al. *Ann Oncol.* 2011;22(suppl 6):vi85–92.

Correspondence

Alok A. Khorana

Evaluation of US prescription patterns: Are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed?

Table 1

Percentage of patients with cancer who remained on anticoagulant therapy.

Time from VTE diagnosis, months	LMWH	Warfarin	Rivaroxaban	Fondaparinux
0 to <1	100%	100%	100%	100%
1 to <3	30%	63%	54%	32%
3 to <6	13%	32%	30%	14%



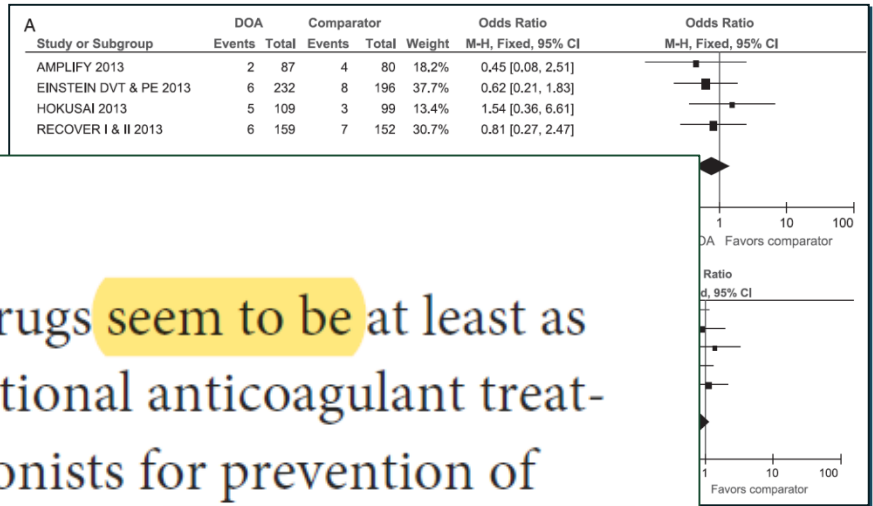
- ▶ La somministrazione orale che non richiede monitoraggio rende i **DOACs** preferibili nei pz. con cancro

Direct Oral Anticoagulants in Patients With VTE and Cancer

A Systematic Review and Meta-analysis

Maria Cristina Vedovati, MD; Federico Gemini, MD; Giancarlo Agnelli, MD; and Cecilia Becattini, MD, PhD

Study or Subgroup	DOA		Comparator		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
AMPLIFY 2013	3	81	5	78	15.2%	0.56 [0.13, 2.43]	
EINSTEIN-DVT 2010	4	118	5	89	17.1%	0.59 [0.15, 2.26]	
EINSTEIN-PE 2012	2	114	3	109	9.4%	0.63 [0.10, 3.85]	
HOKUSAI 2013	4	109	7	99	22.0%	0.50 [0.14, 1.77]	
RECOVER I & II 2013	10	173	12	162	36.3%	0.77 [0.32, 1.83]	
Total (95% CI)	595						
Total events	23						
Heterogeneity: Chi ² = 0.36, df = 4 (P = 0.99)							
Test for overall effect: Z = 1.62 (P = 0.10)							



Conclusions

New anti-Xa and anti-IIa drugs seem to be at least as effective and safe as conventional anticoagulant treatment with vitamin K antagonists for prevention of VTE recurrence in cancer patients. Ad hoc clinical trials should be conducted to confirm our results.

B: Use of
r

Effect of non-vitamin K anta
related death in acute-phas

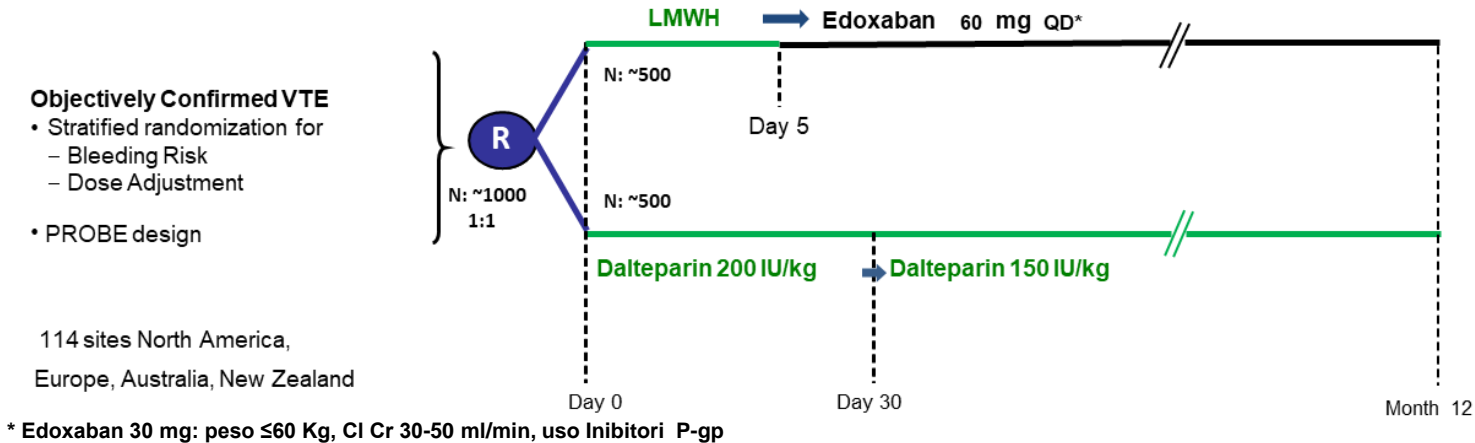
ORIGINAL ARTICLE

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*

Disegno dello studio

Studio internazionale di fase IIIB, prospettico, randomizzato, in aperto con **valutazione in cieco degli eventi (PROBE)** teso a valutare se Edoxaban, con utilizzo iniziale di eparina, **sia non inferiore alla dalteparina nella prevenzione dell'outcome composito rappresentato da recidiva di TEV e sanguinamento maggiore in pazienti con TEV e cancro.**



CRITERI DI INCLUSIONE

- 1. Pazienti adulti con TEV acuto confermato dall'imaging:**
 - TVP prossimale, sintomatica o incidentale
 - EP sintomatica
 - EP incidentale di un segmento o di un'arteria polmonare maggiore
- 2. Qualsiasi tipo di tumore ad esclusione dei tumori della pelle basocellulari o squamocellulari**
- 3. Cancro attivo, o diagnosticato entro 2 anni dall'arruolamento**
 - Definizione di Cancro attivo:
 - Diagnosi o trattamento negli ultimi 6 mesi
 - Recidiva, cancro localmente avanzato o metastatico
 - Neoplasia ematologica non in remissione completa
- 4. Trattamento con LMWH previsto per almeno 6 mesi**

PRINCIPALI CRITERI DI ESCLUSIONE

- >72 ore di pretrattamento con dosaggi terapeutici di anticoagulazione prima della randomizzazione per il trattamento dell'episodio di TEV in corso
- Sanguinamento in atto
- **CrCL <30 mL/min**
- Controindicazione ai farmaci utilizzati nello studio
- Indicazione per la dalteparina diversa dalla TVP e/o EP
- Aspettativa di vita <3 mesi
- **Trattamento con inibitori delle P-gp (ritonavir, nelfinavir, indinavir, o saquinavir)**
- Utilizzo sistemico di inibitori delle P-gp ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, azitromicina o claritromicina al momento della randomizzazione; l'uso successivo è invece permesso (con appropriata riduzione del dosaggio di edoxaban)

CARATTERISTICHE PARTICOLARI DEL DISEGNO DELLO STUDIO

- End point primario **COMPOSITO** (ricidiva di TEV e Sanguinamenti Maggiori)
- Durata dello studio **12 mesi**
- Arruolati pz. con cancro attivo e **con cancro diagnosticato entro 2 anni**
- Arruolati pz. con TEV sintomatico ed **incidentale***(TV prossimale o EP di un segmento o di un'arteria polmonare maggiore asintomatiche)
- **Stratificazione per elevato rischio di sanguinamento**

*TEV non sospettato clinicamente e diagnosticato incidentalmente con tecniche di imaging eseguite per altri motivi(~ 50% nei pz. con cancro)

Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients

Emorragie Maggiori:

- Emorragie fatali
- Tutte le emorragie sintomatiche che si verificano nelle seguenti sedi: intracraniche, intraspinali, oculari, articolari, pericardiche, retroperitoneali, muscolari con sindrome compartimentale
- Le emorragie che hanno provocato una riduzione di emoglobina ≥ 2 gr/dL o per le quali è stata necessaria una emotrasfusione di 2 o più unità di sangue intero o di GR concentrati

Clinical impact of major bleeding in patients with venous thrombo-embolism treated with factor Xa inhibitors or vitamin K antagonists

An individual patient data meta-analysis

Suzanne M. Bleker¹; Marjolein P.A. Brekelmans¹; Elise S. Eerenberg¹; Alexander T. Cohen²; Saskia Middeldorp¹; Gary Raskob³; Harry R. Büller¹

Criteri Prespecificati di classificazione della gravità dei sanguinamenti maggiori

Gravità	Tipo di sanguinamento
1	1.Sanguinamento che si presenta senza alcuna emergenza clinica
2	2.Sanguinamento che non può essere classificato in nessuna delle altre tre categorie, in quanto presenta la necessità di alcune misure ma senza chiara urgenza
3	3.Sanguinamento che si presenta con grande urgenza medica, tipo instabilità emodinamica o emorragia intracranica che presenta sintomi neurologici
4	4.Sanguinamento già fatale prima o quasi subito dopo il ricovero ospedaliero

Dimensione del campione (Sample Size) e Analisi statistica

Analisi: prima presentazione di uno dei due componenti dell'end point primario durante i 12 mesi di studio nella popolazione mITT

Popolazione dell'analisi di non inferiorità: mITT Modified intention-to-treat (pz che hanno assunto almeno una dose del farmaco di studio)

Analisi prespecificate:

- Analisi dei primi 6 mesi di trattamento (periodo minimo specificato dal protocollo e simile allo studio CLOT)
- Analisi nella popolazione **per protocol** (pz. che hanno assunto almeno una dose del farmaco di studio, che non hanno avuto una errata assegnazione del trattamento e in cui l'evento indice è stato confermato) considerando gli eventi verificatisi mentre il pz. era in trattamento o entro 3 giorni dall'interruzione di questo.

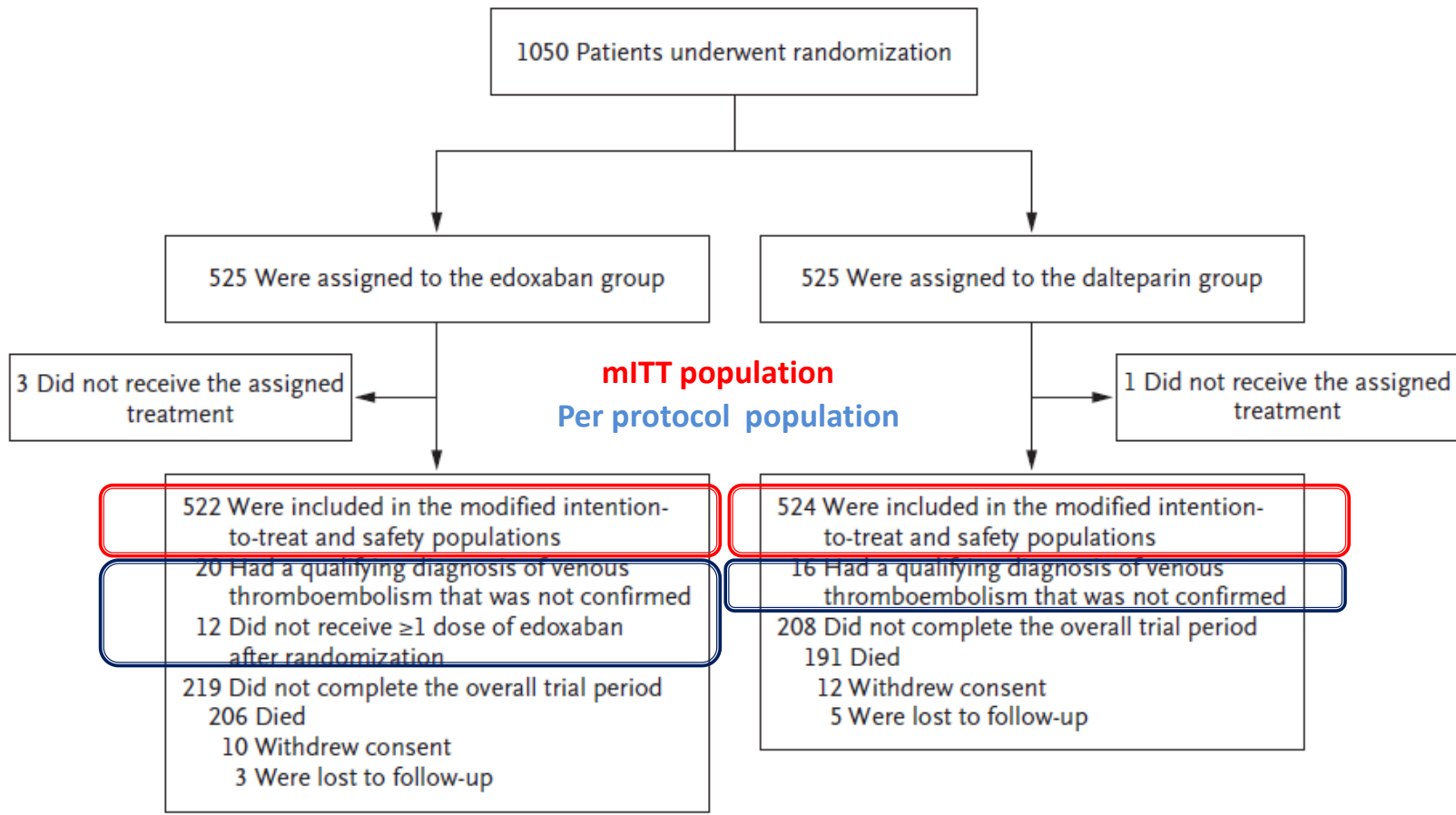


Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Edoxaban (N= 522)	Dalteparin (N= 524)
Age — yr	64.3±11.0	63.7±11.7
Male sex — no. (%)	277 (53.1)	263 (50.2)
Weight		
Mean — kg	78.8±17.9	79.1±18.1
≤60 kg — no. (%)	83 (15.9)	78 (14.9)
Creatinine clearance of 30–50 ml/min — no. (%)	38 (7.3)	34 (6.5)
Platelet count of 50,000–100,000 per μ l — no. (%)	32 (6.1)	23 (4.4)
Met criteria to receive lower dose of edoxaban — no. (%) [†]	122 (23.4)	117 (22.3)
Qualifying diagnosis of venous thromboembolism — no. (%)		
Pulmonary embolism with or without deep-vein thrombosis	328 (62.8)	329 (62.8)
Deep-vein thrombosis only	194 (37.2)	195 (37.2)
Symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism	355 (68.0)	351 (67.0)
Incidental deep-vein thrombosis or pulmonary embolism [‡]	167 (32.0)	173 (33.0)
Active cancer — no. (%)	513 (98.3)	511 (97.5)
Metastatic disease — no. (%)	274 (52.5)	280 (53.4)
Recurrent cancer — no. (%)	163 (31.2)	152 (29.0)
Cancer treatment within previous 4 wk — no. (%) [§]	374 (71.6)	383 (73.1)

Localizzazione del tumore al momento della randomizzazione

	<u>Edoxaban</u> (N = 522)	<u>Dalteparin</u> (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)

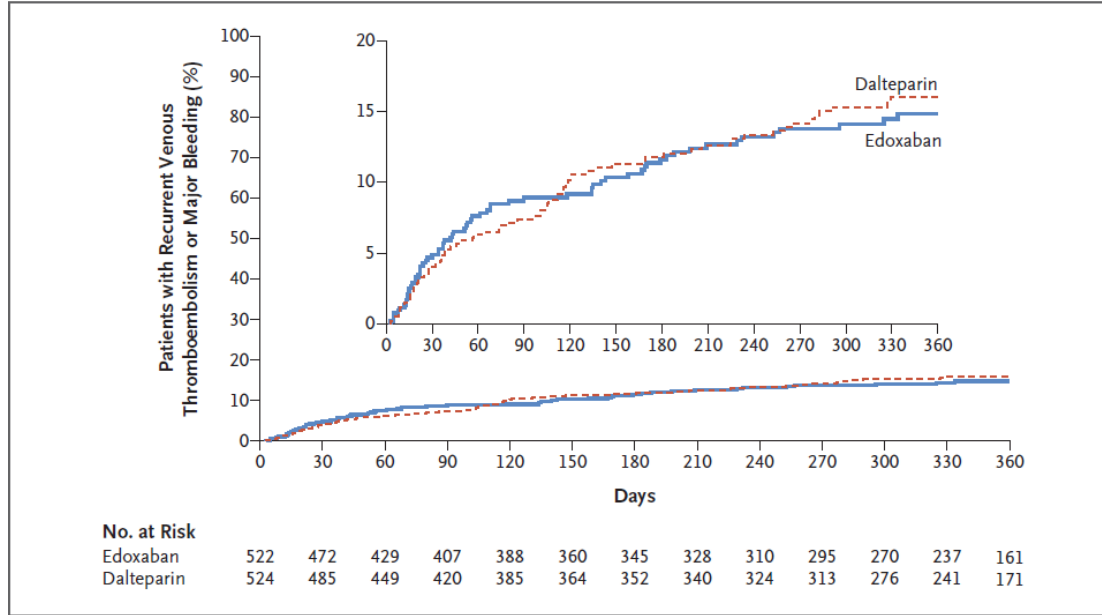
Durata del trattamento

	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)
LMWH lead-in days – median (IQR)	5.0 (5-6)	-
Drug exposure days - median (IQR)	211 (76-357)*	184 (85-341)*
<3 months – no. (%)	139 (26.6)	137 (26.1)
3 months to ≤6 months – no. (%)	80 (15.3)	102 (19.5)
>6 months – no (%)	303 (58.0)	285 (54.4)
Completed treatment for 12 months or until study closure	200 (38.3)	154 (29.4)

Interruzione

Reason for permanent study drug discontinuation	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)
Death	86 (16.5)	100 (19.1)
Clinical outcome/adverse event	79 (15.1)	62 (11.8)
Cancer progression	53 (10.2)	33 (6.3)
Cancer resolved	10 (1.9)	15 (2.9)
Investigator decision: benefit/risk judgement	32 (6.1)	46 (8.8)
Investigator decision: palliative treatment only	10 (1.9)	7 (1.3)
Investigator decision: patient non-compliance	1 (0.2)	2 (0.4)
Platelet count <50,000 per mL	1 (0.2)	2 (0.4)
Start of new chemotherapy	6 (1.1)	3 (0.6)
Patient decision: inconvenience of dosing	21 (4.0)	78 (14.9)
Withdrawal of study consent	6 (1.1)	8 (1.5)
Other reason	17 (3.3)	14 (2.7)

Endpoint primario composito (recidiva di TEV o sanguinamento maggiore)



Outcome	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome				
Recurrent venous thromboembolism or major bleeding — no. (%)	67 (12.8)	71 (13.5)	0.97 (0.70–1.36)	0.006 for noninferiority; 0.87 for superiority

Table S5. Clinical Outcomes during First Six Month-Study Period

Clinical Outcomes	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)	Hazard Ratio with Edoxaban (95% CI)
Primary outcome: first recurrent VTE or major bleeding – no. (%)	55 (10.5)	56 (10.7)	1.01 (0.69-1.46) P=0.0176 for noninferiority P=0.9755 for superiority

Table S6. Clinical Outcomes On-Treatment in the Per-Protocol-Population

Clinical Outcomes	Edoxaban (N=490)	Dalteparin (N=508)	Hazard Ratio with Edoxaban (95% CI)
Primary outcome: first recurrent VTE or major bleeding – no. (%)	51 (10.4)	53 (10.4)	0.99 (0.68 - 1.46) P=0.0177 for noninferiority P=0.9685 for superiority

The results of the two prespecified sensitivity analyses were similar to the results of the primary analysis and also met the criteria for noninferiority.

Outcome	Edoxaban (N= 522)	Dalteparin (N= 524)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Se Re Re Re	Gravità Tipo di sanguinamento			
M S	1 1.Sanguinamenti che si presentano senza alcuna emergenza clinica			
	2 2.Sanguinamenti che non possono essere classificati in nessuna delle altre tre categorie, in quanto presentano la necessità di alcune misure ma senza chiara urgenza			
	3 3.Sanguinamenti che si presentano con grande urgenza medica, come sanguinamento con instabilità emodinamica o emorragia intracranica che presenta sintomi neurologici			
	4 4.Sanguinamenti già fatali prima o quasi subito dopo essere entrati in ospedale			

Sede dei Sanguinamenti Maggiori

	<u>Edoxaban</u>	<u>Dalteparin</u>
N	522	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)

Interazione statisticamente significativa

Figure S5. Forest Plot for Major Bleeding On-Treatment Safety Population

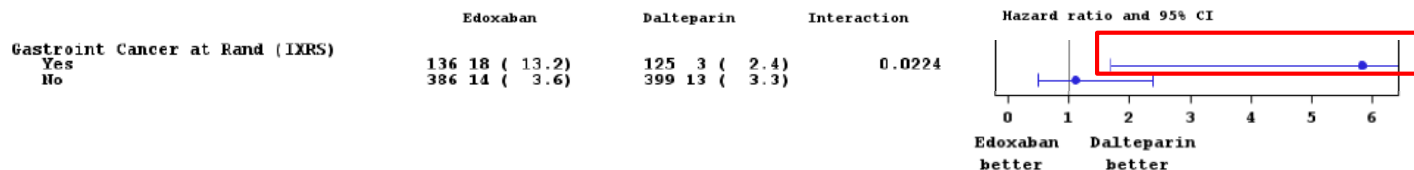
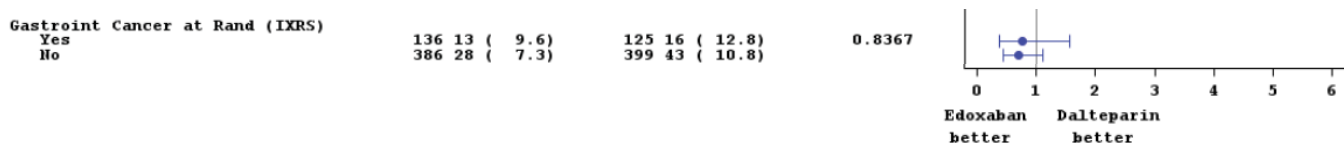


Figure S3. Forest Plot for Recurrent VTE – mITT



Supplementary Appendix

- 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 gravi (categoria 3 e 4) è stata simile nei due bracci.

Cause della Mortalità

Cause of Death	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)
Deaths from all causes at 3 months – no. (%)	80 (15.3)	71 (13.5)
Deaths from all causes at 6 months – no. (%)	140 (26.8)	127 (24.2)
Death from all causes at 12 months – no. (%)	206 (39.5)	192 (36.6)
Cause of Death		
VTE related	6 (1.1)	4 (0.8)
Bleeding	0	2 (0.4)
Cancer related	181 (34.7)	172 (32.8)
Cardiovascular	8 (1.5)	3 (0.6)
Other	11 (2.1)	11 (2.1)

Conclusioni

- Edoxaban, somministrato per via orale, è risultato **non inferiore alla dalteparina**, somministrata per via sottocutanea, **raggiungendo l'end point composito primario** (ricidiva di TEV o Sanguinamento Maggiore);
- L'incidenza più bassa di ricidiva di TEV osservata con edoxaban è bilanciata da un aumento simile del rischio assoluto di sanguinamento;
- Nel braccio edoxaban sono stati riscontrati un **numero minore di sanguinamenti fatali** (0 vs 2) e di **sanguinamenti intracranici** (2 vs 4);
- L'incidenza di sanguinamenti maggiori gravi è **stata simile nei due bracci**;
- I sanguinamenti con edoxaban sono localizzati soprattutto **nel tratto gastrointestinale superiore**, principalmente nei pz. con **cancro gastrointestinale al momento della randomizzazione**;
- Lo studio fornisce dati sul trattamento anticoagulante **fino a 12 mesi**.

Edoxaban for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

Jack Hirsh, M.D., and Jeffrey S. Ginsberg, M.D.

Lo studio Hokusai-VTE Cancerfornisce ai medici e ai loro pazienti con cancro un trattamento del TEV più conveniente rispetto all'eparina a basso peso molecolare.

Non tutti i pazienti con cancro e TVE sono candidati ad assumere l' edoxaban. L'uso di anticoagulanti orali diretti **dovrebbe essere evitato nei pazienti con una Cl-Cr inferiore a 30 ml al minuto**; dovrebbe inoltre tener conto, in caso di cancro gastrointestinale, delle preferenze del paziente. Alcuni pazienti potrebbero ritenere più conveniente l'uso di un farmaco orale nonostante l'aumento di sanguinamenti gastrointestinali.

