

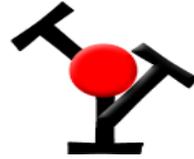


Terapia Anticoagulante Orale nel trattamento e nella prevenzione del Tromboembolismo venoso

Vietri sul mare (Sa) - 7/8 ottobre 2016

Prof. Nicola Ciavarella

(coord.T.T.T. – HTA – A.Re.S. Puglia)



La presentazione è frutto del lavoro del
dr. Luigi Ria e del dr. Giacomo Lucarelli,
capifila del gruppo di lavoro sulle Linee-guida sulla
Prevenzione e Terapia del Tromboembolismo Venoso
del Tavolo Tecnico sulla Trombosi dell'A.Re.S.
Puglia, che ringrazio in questa occasione.

Incidenza di TVP

Popolazione generale

1.0-2.0/1000 abit./anno

Popolazione generale rispetto all'età

età	%
<15	0.01%
15-30	0.04%
30-45	0.11%
45-60	0.35%
>60	0.80%

Inquadramento (TVP)





Trombosi Venosa Profonda

Sintomi e segni clinici

- ◆ dolore alla dorsiflessione del piede (segno di Homans)
- ◆ dolore spontaneo o provocato provocato dallo stiramento dei muscoli
- ◆ arrossamento della cute
- ◆ aumento della temperatura cutanea
- ◆ iperestesia cutanea
- ◆ crampi
- ◆ aumento delle dimensioni dell'arto
- ◆ edema franco
- ◆ sviluppo di circoli collaterali

Condizioni che simulano una TVP

- ◆ lacerazione del muscolo gastrocnemio
- ◆ flogosi/rottura di cisti di Baker
- ◆ ematoma del polpaccio
- ◆ ischemia arteriosa acuta
- ◆ linfedema con cellulite
- ◆ ostruzione estrinseca della pelvi
- ◆ fratture patologiche
- ◆ artrite acuta
- ◆ edema generalizzato



Diagnosi di TVP arti inferiori

- ◆ I segni e i sintomi sono aspecifici e poco sensibili
- ◆ L'esame obiettivo e la storia clinica non consentono una diagnosi di sicurezza (individuano solo la probabilità clinica)
- ◆ TVP presente solo nel 20-25% dei pazienti con sospetto clinico
- ◆ Occorre una conferma strumentale oggettiva del sospetto clinico



Mezzi ottimali per la diagnosi di TVP

- ◆ Non invasivi
- ◆ Di rapida esecuzione
- ◆ Applicabili ad un grande numero di pazienti
- ◆ Sicuri nell'escludere la TVP



Strumenti diagnostici per sospetta TVP

Strategia diagnostica validata:

- ◆ Probabilità clinica pre-test (score di Wells)
- ◆ Determinazione dei D-Dimeri
- ◆ Ecodoppler con valutazione della comprimibilità delle vene profonde (CUS)

Probabilità clinica pre-test (Score di Wells per TVP)

- ◆ Cancro in atto (terapia in corso o negli ultimi 6 m. o palliativa) [1]
- ◆ Pregressa TVP documentata [1]
- ◆ Recente allettamento > 3 gg o chir. magg. negli ultimi 30 gg [1]
- ◆ Paralisi, paresi o recente immobilizzazione di un arto inf. [1]
- ◆ Dolorabilità lungo il sistema venoso profondo [1]
- ◆ Edema di tutto l'arto [1]
- ◆ Gonfiore del polpaccio (diff. ≥ 3 cm) [1]
- ◆ Edema improntabile (arto sintomatico) [1]
- ◆ Circolo collaterale superf. (non vene varicose) [1]
- ◆ Diagnosi alternativa più verosimile o più probabile [-2]

Probabilità: Alta = ≥ 3 (75% TVP); Media = 1-2 (17%); Bassa = 0 o neg. (3%)
TVP probabile ≥ 2 ; TVP improbabile ≤ 1



Strumenti diagnostici per sospetta TVP

Strategia diagnostica validata:

- ◆ Probabilità clinica pre-test (score di Wells)
- ◆ Determinazione dei D-Dimeri
- ◆ Ecodoppler con valutazione della comprimibilità delle vene profonde (CUS)



D-Dimeri

- ◆ Prodotti di degradazione della fibrina stabilizzata
- > ◆ Dosaggio plasmatico:
 - elevata sensibilità (> 90%)
 - bassa specificità (10-40%)
 - alto valore predittivo negativo
- ◆ Utile per escludere (se negativo), ma NON per confermare (se positivo) una diagnosi di una TVP
- ◆ Possibili cause di falsi negativi:
 - insufficiente sensibilità del metodo
 - erroneo valore di cut-off
 - sintomi da > 7-10 gg
 - trattamenti anticoagulanti in corso

Condizioni in cui è stato osservato un aumento del D-dimero nel plasma

1 Età avanzata

2 Periodo neonatale

3 Gravidanza fisiologica e patologica (incluso il puerperio)

4 Pazienti ospedalizzati

5 Pazienti con disabilità funzionale

6 Infezioni (in particolare sepsi da Gram negativi)

7 Neoplasie

8 Interventi chirurgici

9 Traumi

10 Ustioni

11 CID

12 Tromboembolia venosa

13 Cardiopatia ischemica

14 Stroke

15 Arteriopatia periferica

16 Aneurismi

17 Scopenso cardiaco congestizio

18 Crisi emolitiche anemia falciforme

19 Malattie infiammatorie intestinali

20 Emorragie subaracnoidee ed ematomi sottodurali

21 Altre emorragie

22 ARDS

23 Malattie epatiche

24 Malattie renali

25 Malattie infiammatorie croniche (es. LES, artrite reumatoide)

26 Terapia trombolitica



Strumenti diagnostici per sospetta TVP

Strategia diagnostica validata:

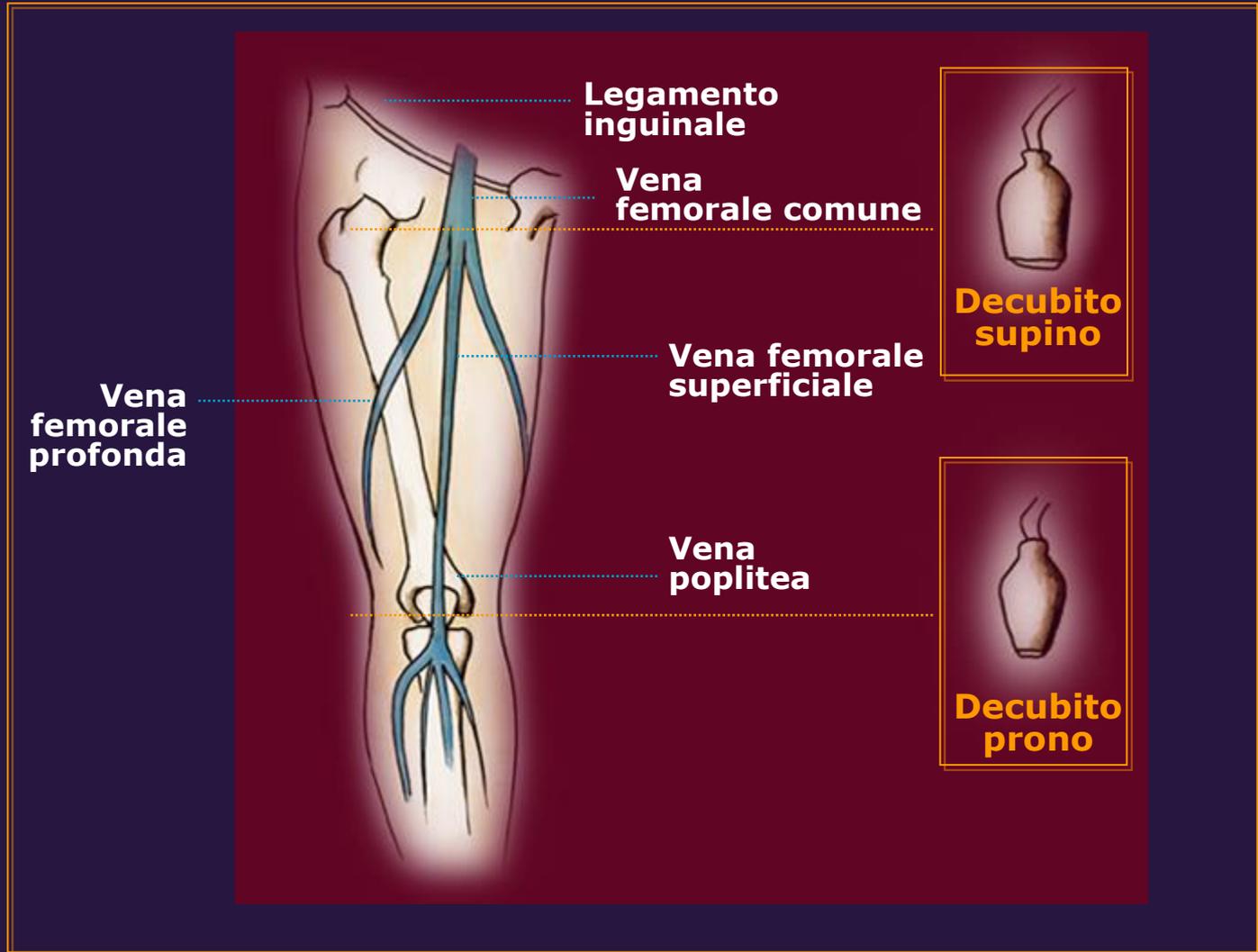
- ◆ Probabilità clinica pre-test (score di Wells)
- ◆ Determinazione dei D-Dimeri
- ◆ Ecodoppler con valutazione della comprimibilità delle vene profonde (CUS)



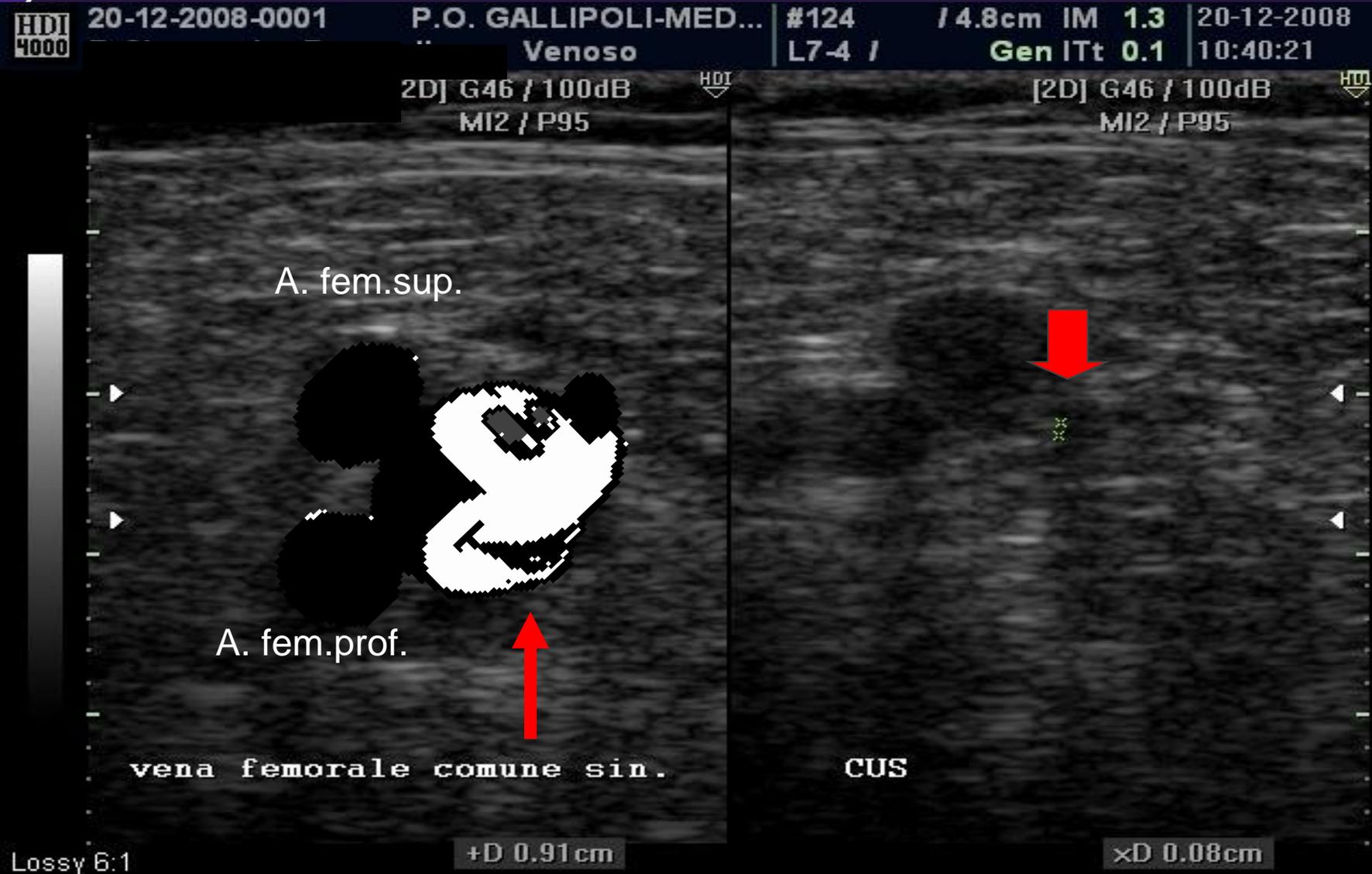
DIAGNOSI STRUMENTALE DI TVP: Ecotomografia per compressione in B-mode (CUS)

- ◆ Immagine bidimensionale dei vasi venosi
- ◆ Comprimibilità della vena (unico criterio validato)
- ◆ Accurata per la diagnosi di TVP prossimale
(Sensibilità = 93,8%; Specificità = 97,8%)
- ◆ Meno accurata per la diagnosi di TVP distale
(Sensibilità = 49-66,4%; Specificità = 97,8%)
- ◆ Non conclusive nel 0-5% dei casi

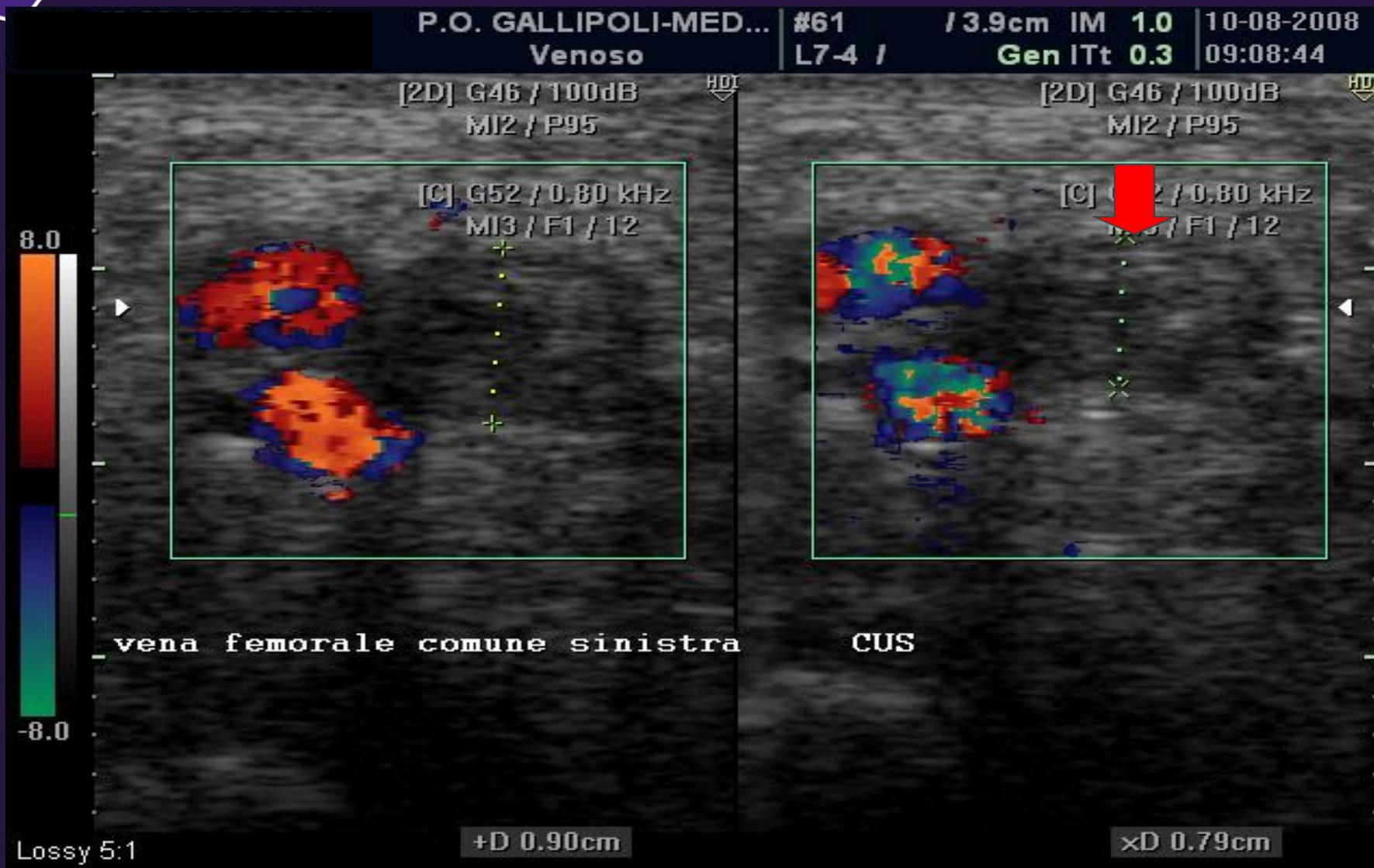
Diagnosi strumentale di TVP



Ecografia venosa con compressione (CUS) a livello femorale: quadro di normalità



Ecodoppler venoso a livello femorale : quadro di TVP



Treatment of DVT

Overview

- ◆ **Comportamento del medico in attesa della conferma strumentale**
- ◆ **Definizione del concetto di “active treatment”**
- ◆ **Importanza del trattamento iniziale intensificato parenterale (EBPM o FDX) ed embriicazione con AVK**
- ◆ **Ruolo dei DOACs nel trattamento iniziale e “long-term” ed “extended treatment”**

SOSPETTO CLINICO DI TVP

Medico di Medicina Generale/Continuità Assistenziale

Probabilità clinica pre-test (score di Wells)

Bassa (0 o neg)

Esegue D-Dimero, se positivo, richiede una CUS che deve essere eseguita entro 24 h

In attesa:

Non inizia trattamento con EBPM/FDX

Media (1-2)

Esegue D-Dimero, se positivo, richiede una CUS urgente

In attesa:

Se la CUS non può essere effettuata entro 4 h, somministra EBPM/FDX a dosi terapeutiche

Alta (≥ 3)

Invio al PS o allo specialista per CUS urgente.

In attesa:

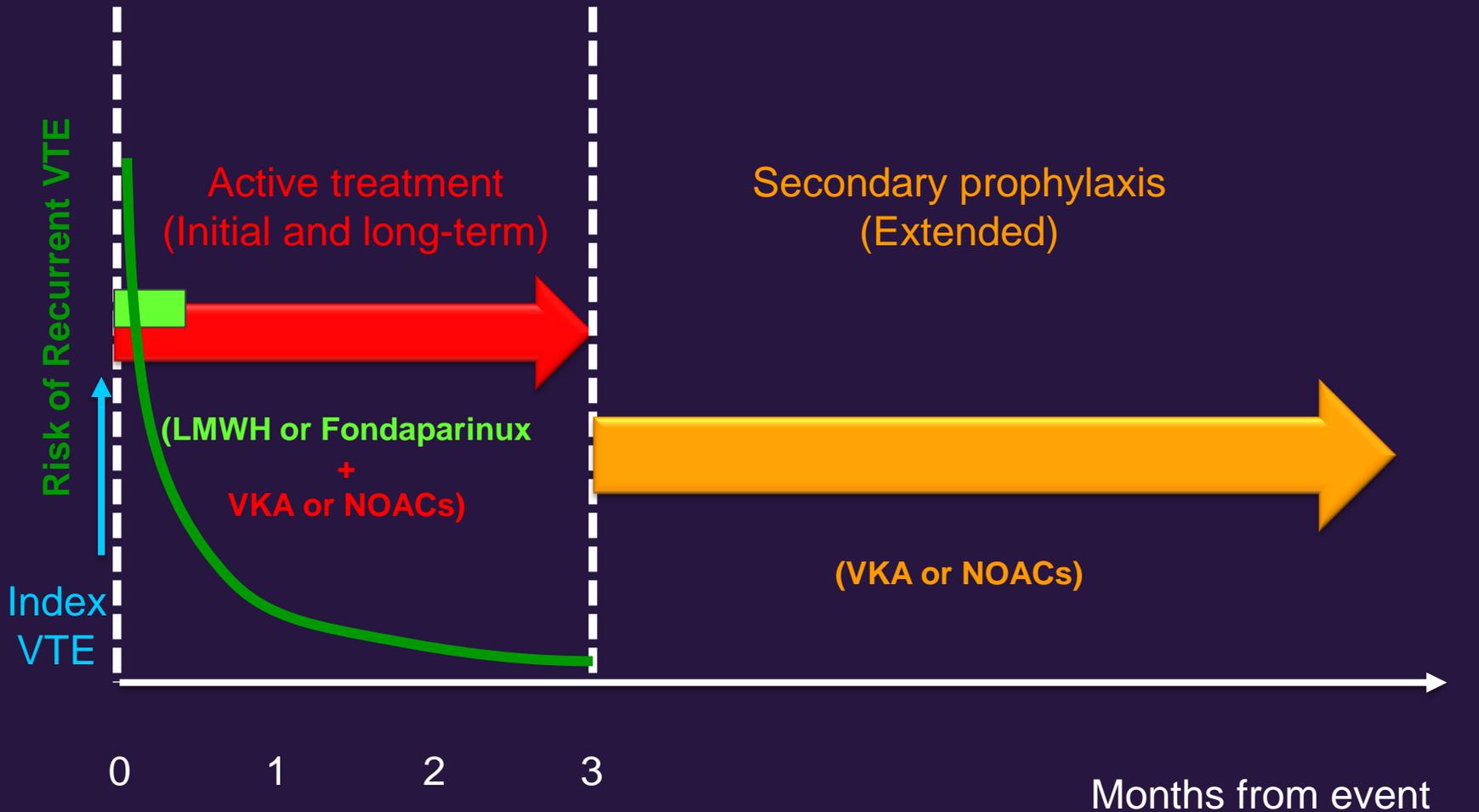
Somministra EBPM/FDX a dosi terapeutiche

Treatment of DVT

Overview

- ◆ **Comportamento del medico in attesa della conferma strumentale**
- ◆ **Definizione del concetto di “active treatment”**
- ◆ **Importanza del trattamento iniziale intensificato parenterale (EBPM o FDX) ed embriazione con AVK**
- ◆ **Ruolo dei DOACs nel trattamento iniziale e “long-term” ed “extended treatment”**

The “active-treatment” concept

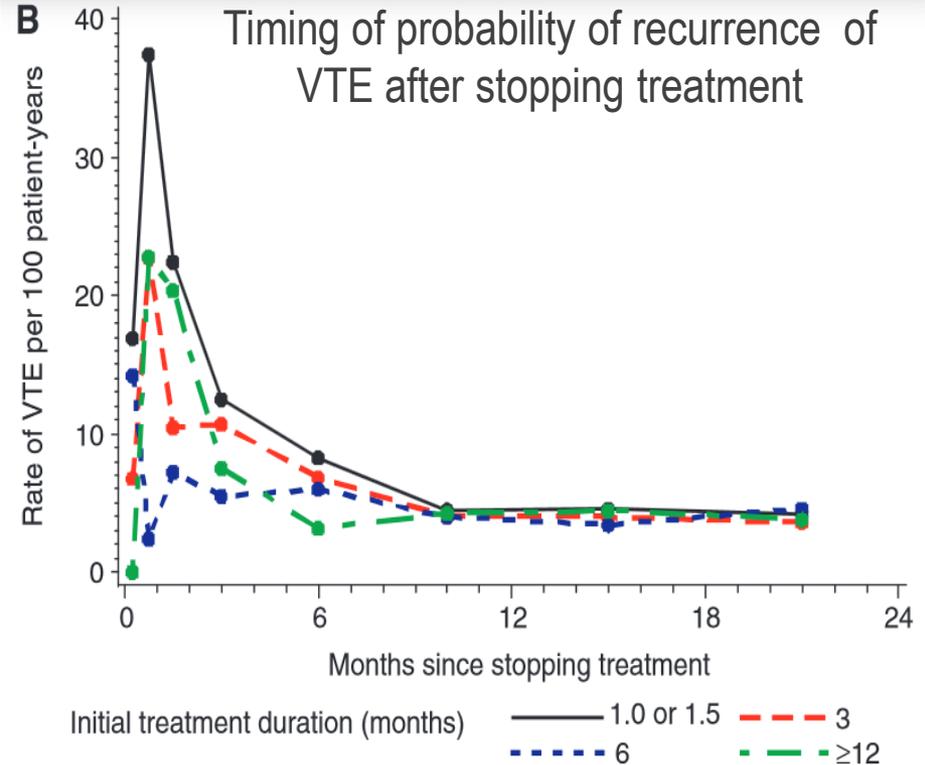
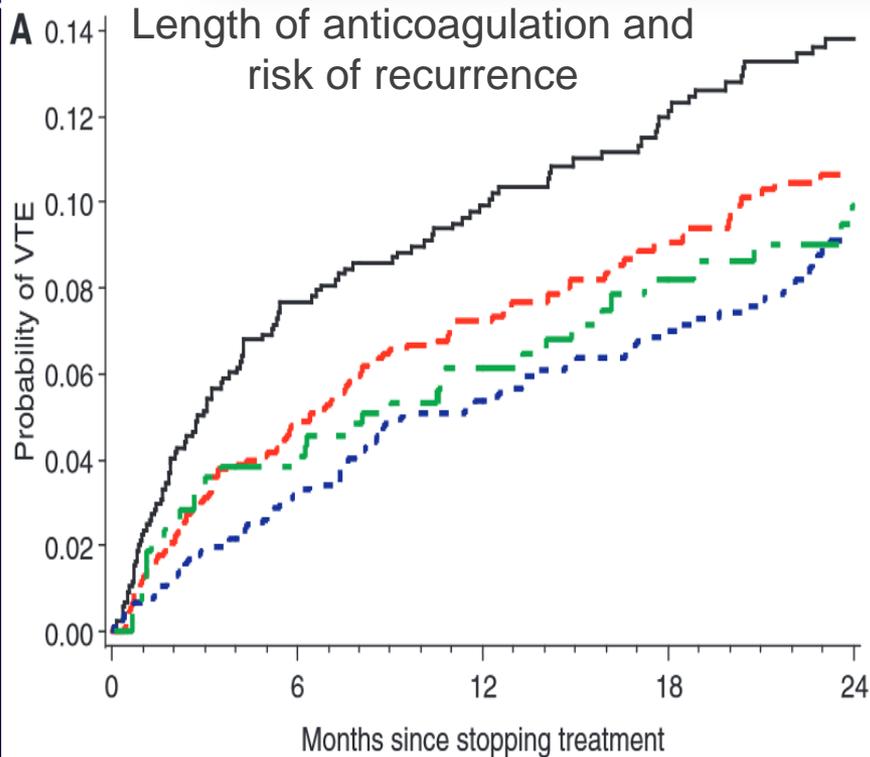


REVIEW ARTICLE

A conceptual framework for two phases of anticoagulant treatment of venous thromboembolism

C. KEARON

McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada



Initial treatment duration (months)

— 1.0 or 1.5 - - - 3
- - - 6 - - - ≥12

REVIEW ARTICLE

A conceptual framework for two phases of anticoagulant treatment of venous thromboembolism

C. KEARON

McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

- ◆ Un ciclo di terapia troppo breve (< 3 mesi) è associato ad un più alto rischio di recidiva del TEV, rispetto ad un ciclo di terapia più lungo (3 mesi)
- ◆ Completato il trattamento attivo (3 mesi), protrarre terapia oltre 3 mesi (6 mesi o più) non riduce ulteriormente il rischio di recidiva dopo la sospensione del trattamento
- ◆ La recidiva di TEV associata alla durata troppo breve del trattamento avviene prevalentemente nello stesso sito dell'episodio iniziale (riattivazione della trombosi iniziale), mentre ciò non avviene se il trattamento attivo è stato completato.

Duration of anticoagulant therapy in patients with VTE

Subgroup of VTE	Duration of anticoagulant therapy	Level of recommendation
VTE provoked by surgery	3 months	Grade I B
VTE provoked by nonsurgical transient risk factor	3 months	Grade I B
VTE associated with active cancer	For low bleeding risk: extended anticoagulant therapy For high bleeding risk: extended anticoagulant therapy	Grade I B Grade II B
First Unprovoked (idiopathic) VTE	At least 3 months, then evaluation of risk-benefit ratio of extended therapy For low or moderate bleeding risk : extended anticoagulant therapy For high bleeding risk: 3 months	Grade I B Grade II B Grade I B
Second unprovoked VTE	For low bleeding risk: extended anticoagulant therapy For moderate bleeding risk: extended anticoagulant therapy For high bleeding risk: 3 months	Grade I B Grade II B Grade II B
Isolated distal DVT	Provoked by surgery or non surgical transient risk factor: 3 months Unprovoked: 3 months	Grade 2 C Grade I B

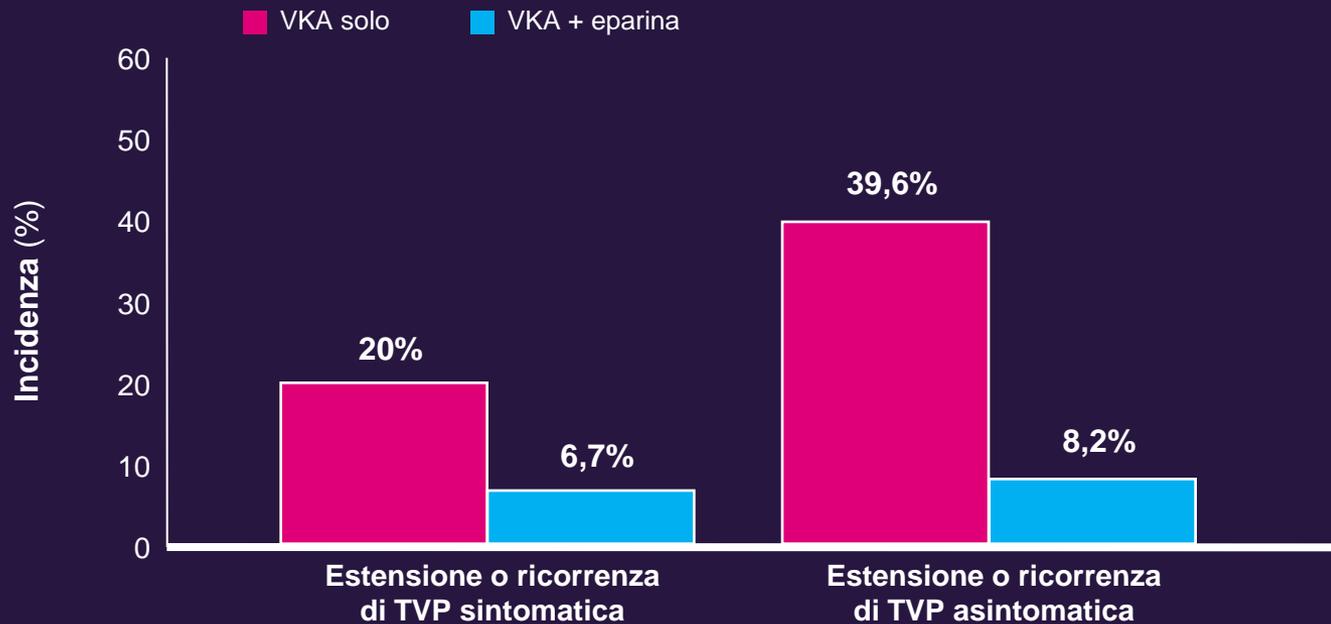
Treatment of DVT

Overview

- ◆ **Comportamento del medico in attesa della conferma strumentale**
- ◆ **Definizione del concetto di “active treatment”**
- ◆ **Importanza del trattamento iniziale intensificato parenterale (EBPM o FDX) ed embriazione con AVK**
- ◆ **Ruolo dei DOACs nel trattamento iniziale e “long-term” ed “extended treatment”**

Importanza della terapia precoce (inieettiva) Fase acuta/iniziale

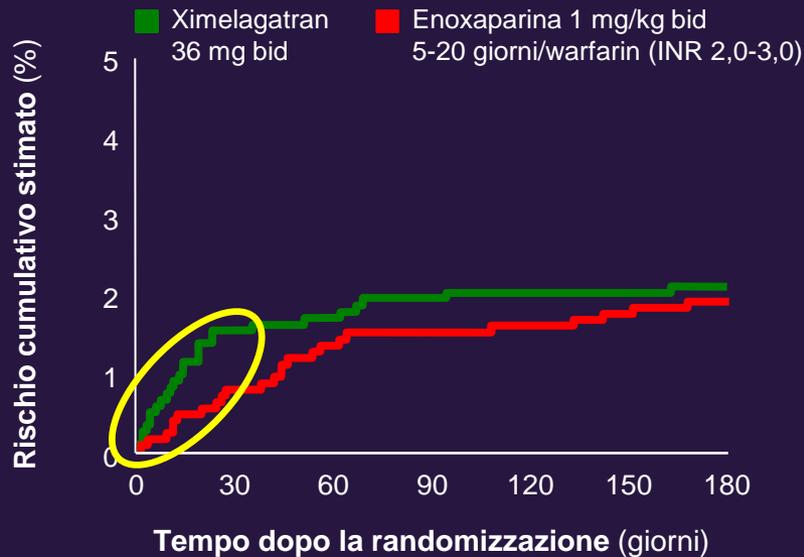
Maggiore efficacia del trattamento iniziale eparina +
VKA rispetto a VKA in monoterapia



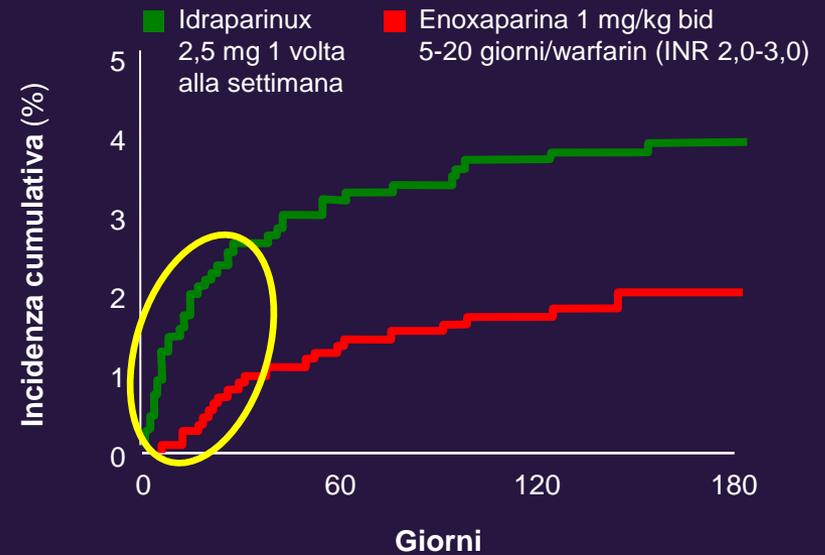
Modificata da Brandjes DP, et al. *N Eng J Med* 1992;327:1485-9.

Razionale per il trattamento intensificato Fase iniziale

Evidenze di recidiva precoce TEV
nello studio THRIVE con ximelagatran¹



Evidenze di recidiva precoce TEV
nello studio van Gogh PE con idraparinux²



- ◆ Studi clinici¹⁻² dimostrano un'elevata percentuale di eventi di recidive concentrata nel PRIMO MESE.
- ◆ La separazione precoce delle curve indica che vi è la necessità di un trattamento anticoagulante intensificato nella fase acuta.

1. Fiessinger JN, et al. *JAMA* 2005;293:681-9;

2. The van Gogh Investigators. *N Engl J Med* 2007;357:1094-104.

EBMP vs ENF nel trattamento del TEV acuto

Recidive sintomatiche



RR=0.85 (0.65-1.12)

Emorragie maggiori



RR=0.63 (0.37-1.05)

Mortalità totale



RR=0.76 (0.59-0.98)

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0
Meglio EBPM RR Meglio ENF

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 30, 2003

VOL. 349 NO. 18

Subcutaneous Fondaparinux Versus Intravenous Unfractionated
Heparin in the Initial Treatment of Pulmonary Embolism

The Matisse Investigators*

Ann Intern Med 2004;140:867-73

ARTICLE

Fondaparinux or Enoxaparin for the Initial Treatment of Symptomatic
Deep Venous Thrombosis

A Randomized Trial

Harry R. Büller, MD; Bruce A. Davidson, MD; Hervé Decousus, MD; Alexander Gallus, MD; Michael Gent, DSc; Franco Piovella, MD;
Martin H. Prins, MD; Gary R. Jacob, MD; Annelise E.M. Segers, MD; Roger Carlou, MD; Oscar Leeuwenkamp, PhD;
and Anthonie W.A. Lensing, MD; for The Matisse Investigators*

Matisse Study Designs



2200 patients with PE \pm DVT



≥ 5 days IV UFH (aPTT 1.5-2.5) + OAC (INR 2-3)

Open-Label

2200 patients with DVT



≥ 5 days 7.5 mg fondaparinux* sc + OAC (INR 2-3)

Double-blind

≥ 5 days SC enoxaparin (1 mg/kg, bid) + OAC (INR 2-3)

* 5 mg if body-weight < 50 kg
10 mg if body-weight > 100 kg

← 90 \pm 7 Days →

Primary Efficacy Outcome (3 months)

- Fatal PE / unexplained death
- Recurrent symptomatic non-fatal PE or DVT

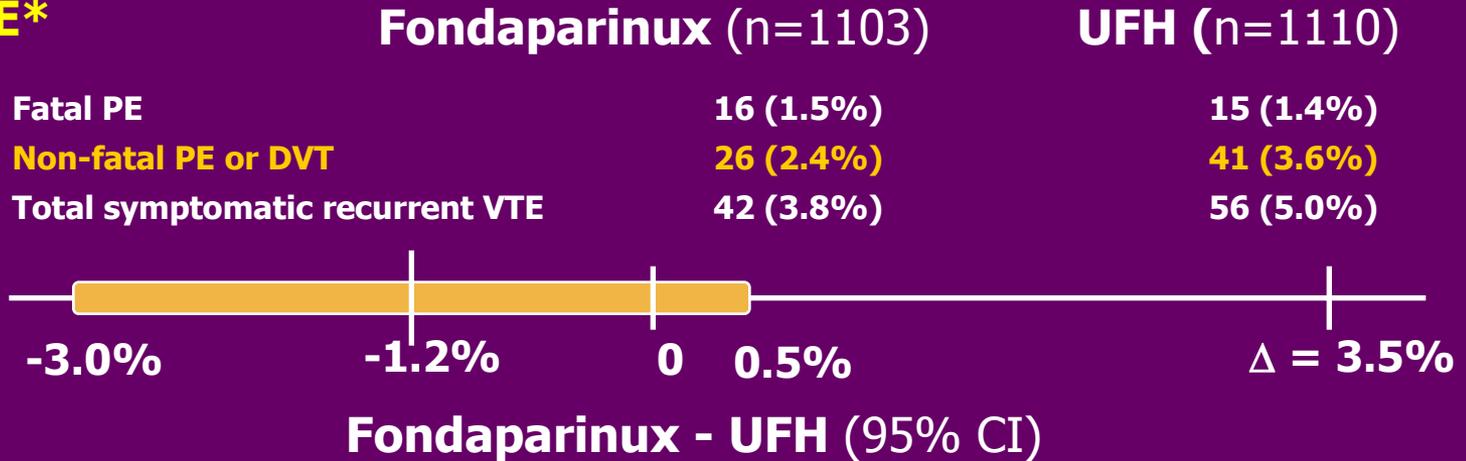
Principal Safety Outcome (initial treatment)

- Major bleed
- Clinically relevant non-major bleeding

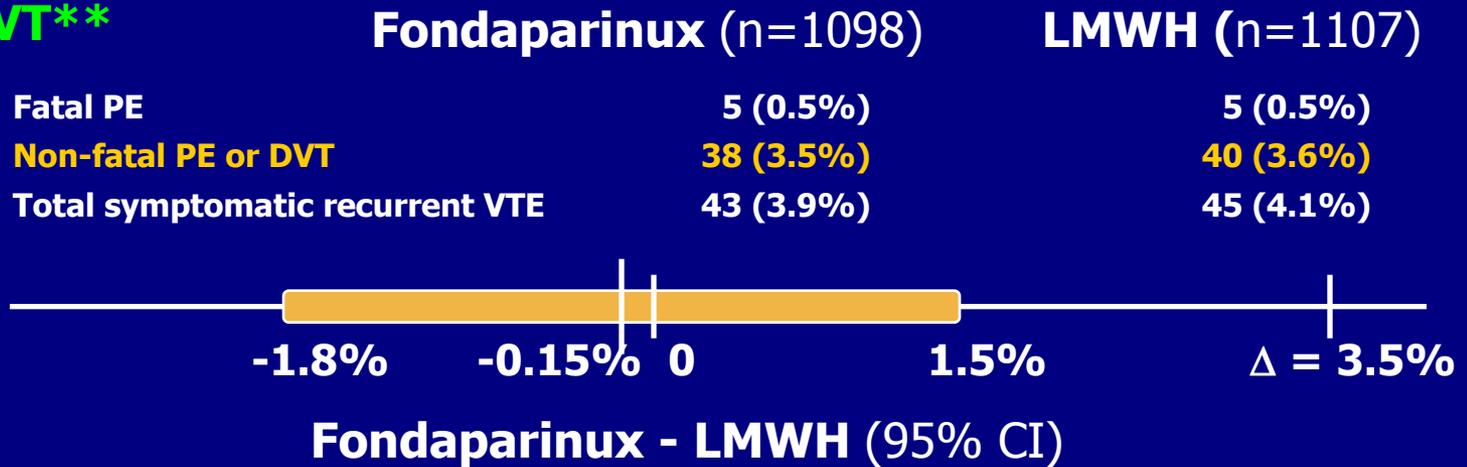
MATISSE: efficacia a tre mesi



Matisse PE*



Matisse DVT**



*NEJM 2003; 349: 1695-1702

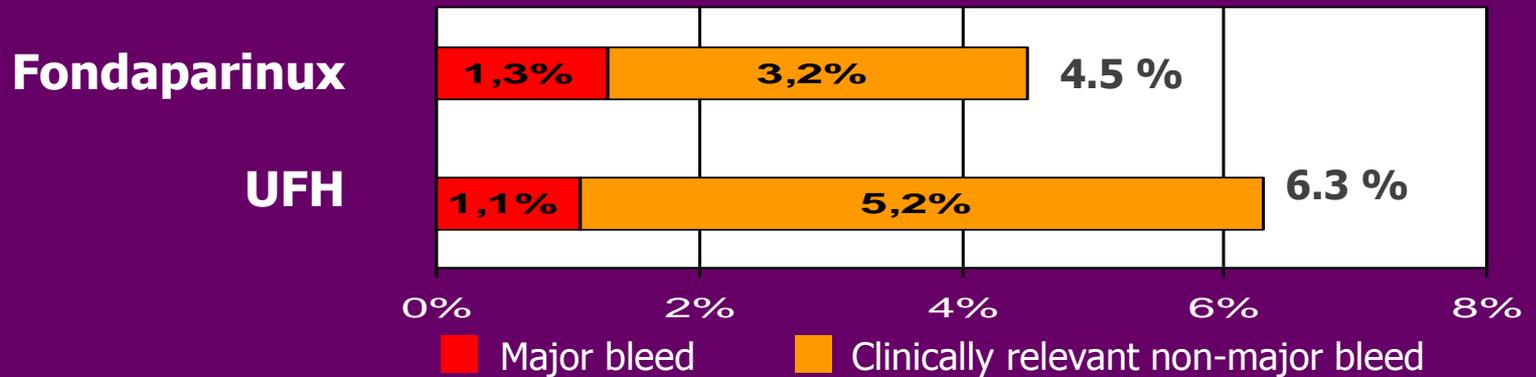
**Buller HR et al., Ann Intern Med 2004;140:867-73

MATISSE: principali risultati di safety

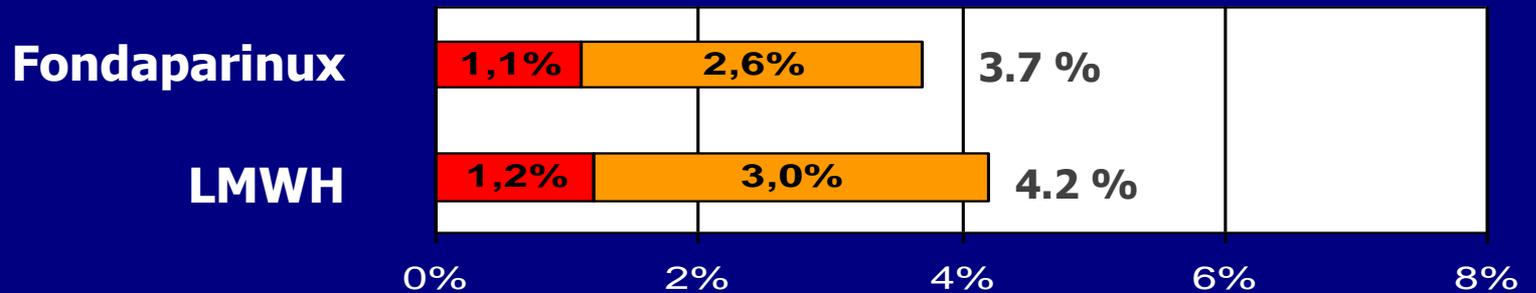


Trattamento iniziale

Matisse PE*



Matisse DVT**

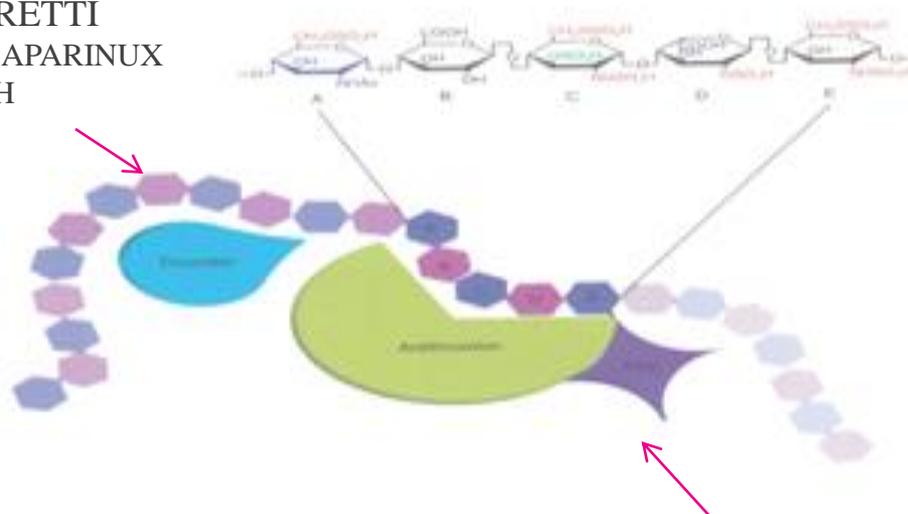


*NEJM 2003; 349: 1695-1702

**Buller HR et al., Ann Intern Med 2004;140:867-73

INIBITORI SELETTIVI DEL FATTORE Xa

INDIRETTI
FONDAPARINUX
LMWH



Diretti
RIVAROXABA
N APIXABAN
EDOXABAN
BETRIXABAN

Appropriatezza terapeutica : Indicazioni registrative RCP dei farmaci anticoagulanti iniettivi

Indicazioni da RCP

Principio attivo	Fondaparinux	Nadroparina		Enoxaparina		Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
Nome commerciale	Arixtra [®]	Fraxiparina ^{®/12} Seleparina [®]	Fraxodil ^{®/14} Seledie ^{®/13}	Clexane [®]	Clexane T ^{®/7}	Fragmin [®]	Clivarina [®]	Fluxum ^{®/9}	Ivor ^{®/23}
Profilassi in chirurgia ortopedica*	X ¹	X		X		X	X	X	X
Profilassi in chirurgia generale*	X ¹	X		X		X	X	X	X
Profilassi in paziente medico	X ¹			X					
Trattamento TVP ¹	X ²	X	X	X	X	X	X	X	X
Trattamento EP	X ²								
Trattamento TVS isolata	X ¹								
Monosomministrazione nel trattamento TVP/EP	X ²		X						
Angina instabile infarto non Q		X		X + asa	X + asa	X + asa	prev. Eventi acuti PTCA ⁶		
Angina instabile e paziente NSTEMI ¹	X ¹								
Infarto STEMI ¹	X ¹			X	X				
Profilassi Coagul.in emodialisi		X		X		per trattamento fi no a 4 ore			X
Monitoraggio conta piastrinica	non necessario ^{1, 2}	X	X	X	X	X	X	X	X

⁰ Dotati di siringa di sicurezza.

¹ Ivor, Clivarina e Fluxum: profilassi della TVP in chirurgia generale e ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP.

² Arixtra[®]: chirurgia ortopedica maggiore, chirurgia addominale.

³ Clexane, Clivarina, Ivor: trattamento della trombosi profonda con o senza embolia polmonare.

⁴ Arixtra[®] in monosomministrazione giornaliera. La prima dose di fondaparinux viene somministrata in endovena mentre le dosi successive sono da somministrarsi per iniezione sottocutanea.

⁶ PTCA: angioplastica coronarica transluminale percutanea.

Profilassi del paziente medico:

- **esclusivamente Enoxaparina e Fondaparinux**

Trattamento delle Trombosi Venose Superficiali Isolate:

- **Fondaparinux : unico indicato RCP**
- Le EBPM sono off-label e non rimborsabili ssn

Trattamento dell'Embolia Polmonare Acuta

(Studio registrativo Matisse EP):

- **esclusivamente Fondaparinux**

L'esteso utilizzo nella pratica clinica dei farmaci anticoagulanti iniettivi ha posto la necessità per l'assistenza farmaceutica territoriale di razionalizzarne la dispensazione ai fini di ottenere un contenimento della spesa sanitaria indotta

Il Prontuario farmaceutico AIFA PHT è uno strumento di:

- appropriatezza terapeutica
- razionalizzazione della spesa farmaceutica delle regioni e delle Asl

PRONTUARIO H (Ospedale) - T (Territorio)

L'elenco dei farmaci sottoposti a duplice via di distribuzione (Allegato 2 al DM 22.12.2000) è stato sostituito dal PHT - **Prontuario della Distribuzione Diretta per la presa in carico e la continuità assistenziale H (Ospedale) - T (Territorio)** - strumento volto ad assicurare la continuità assistenziale tra l'ospedale (area intensiva) e il territorio (area della cronicità).

Il PHT rappresenta la lista dei medicinali per i quali sussistono le condizioni di impiego clinico e di *setting* assistenziale compatibili con la distribuzione diretta, ma la cui adozione, per entità e modalità dei farmaci elencati, dipende dall'assetto normativo, dalle scelte organizzative e dalle strategie assistenziali definite e assunte da ciascuna Regione.

In **tabella** (pagg. 364-368) sono riportati i principi attivi per i quali è prevista la possibilità di distribuzione diretta specificando le relative note e l'eventuale necessità di attivazione di un Piano Terapeutico.

Per alcuni principi attivi e/o associazioni è previsto un PT AIFA, i cui requisiti sono pubblicati nella sezione Piani Terapeutici AIFA (pagg. 369-382).

La distribuzione diretta di medicinali a base di eparine a basso peso molecolare (EBPM) può essere effettuata solamente come continuazione a domicilio della terapia iniziata in ospedale dopo intervento ortopedico maggiore (pagg. 390-391).

Da ottobre 2011 sono stati inseriti nel Prontuario H (Ospedale) - T (Territorio) i seguenti principi attivi:

- asenapina
- denosumab
- fingolimod
- roflumilast
- ticagrelor (rimborsabile dal SSN attraverso la compilazione del Piano Terapeutico AIFA, pag. 382).

Si sottolinea, inoltre, che è stato abolito il Piano Terapeutico per la prescrizione a carico del SSN di tutte le specialità medicinali a base di clopidogrel. Il farmaco rimane inserito nel PHT.

I farmaci del PHT vengono dispensati con le stesse logiche dei farmaci ospedalieri.

Gli acquisti vengono effettuati dalle regioni o dalle Asl e sono spesso centralizzati

I farmaci del PHT sono distribuiti sul territorio dalle farmacie cittadine attraverso un accordo che viene stipulato tra Asl/ regioni e Federfarma:

DPC Distribuzione Per Conto

Le percentuali di sconto dei farmaci del PHT rispetto al prezzo ordinario sono rilevanti e riducono il prezzo al pubblico dal

50% sino all'80% permettendo un importante contenimento della spesa



Aspetti farmacoeconomici del PHT DPC confronto vs la distribuzione Convenzionata

- Le specialità medicinali nelle indicazioni che ne permettono la dispensazione in DPC, non possono essere prescritte contestualmente ad altri farmaci di fascia A e non inclusi in PHT.
- CONTENIMENTO DI SPESA PER IL SSR:
IL FARMACO VIENE ACQUISTATO A PREZZO ASL STABILITO PER DECRETO GU CON
ELEVATE % DI SCONTO CIRCA 75%-80% VS PREZZO AL PUBBLICO
- CONTENIMENTO DI SPESA PER LA MMG
LA SPESA RELATIVA AI FARMACI DELLA DPC E' A TOTALE CARICO DELL'ASL DI APPARTENENZA E NON RICADE SUL BUDGET DEL MMG
- CONTENIMENTO DI SPESA PER L'ASSISTITO
I FARMACI ACQUISTATI ATTRAVERSO LA DPC NON PREVEDONO ESBORSO DI TICKET DA PARTE DEL PAZIENTE

FATTORI CRITICI PER IL TRATTAMENTO AC ESTESO

FATTORI DI RISCHIO TRANSITORI

Risk of Recurrence After a First Episode of Symptomatic Venous Thromboembolism Provoked by a Transient Risk Factor

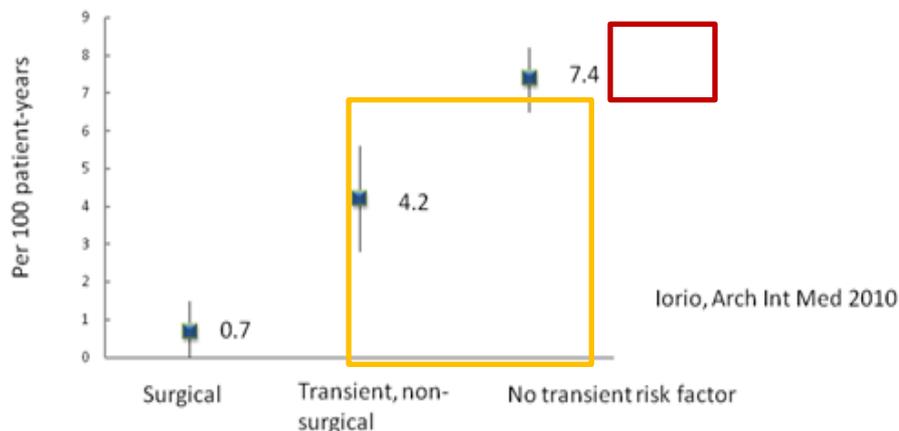
A Systematic Review

Arch Intern Med 2010

Alfonso Iorio, MD; Clive Kearon, MD; Esmeralda Filippucci, MD; Maura Marcucci, MD; Ana Macura, MD; Vittorio Pengo, MD; Sergio Siragusa, MD; Gualtiero Palareti, MD

Transient risk factors

- Meta-analysis of 11 studies into incidence of recurrence:
- Incidence of recurrence in first 2 yrs after 1st VT:



- I FATTORI DI RISCHIO TRANSITORI DETERMINANO UN RISCHIO < 5% / anno, che non giustifica l'estensione del trattamento AC*.
- I FATTORI DI RISCHIO NON TRANSITORI DETERMINANO UN RISCHIO > 5% / anni, che giustifica l'estensione del trattamento AC*

* La Società Thrombosis and Haemostasis ha di recente definito il 5% di rischio re-TEV / anno come cut-off ideale per distinguere I pazienti che mantengono un rapporto rischio/beneficio favorevole dalla estensione del trattamento e quelli che rischiano un rapporto sfavorevole, per via del connesso rischio emorragico

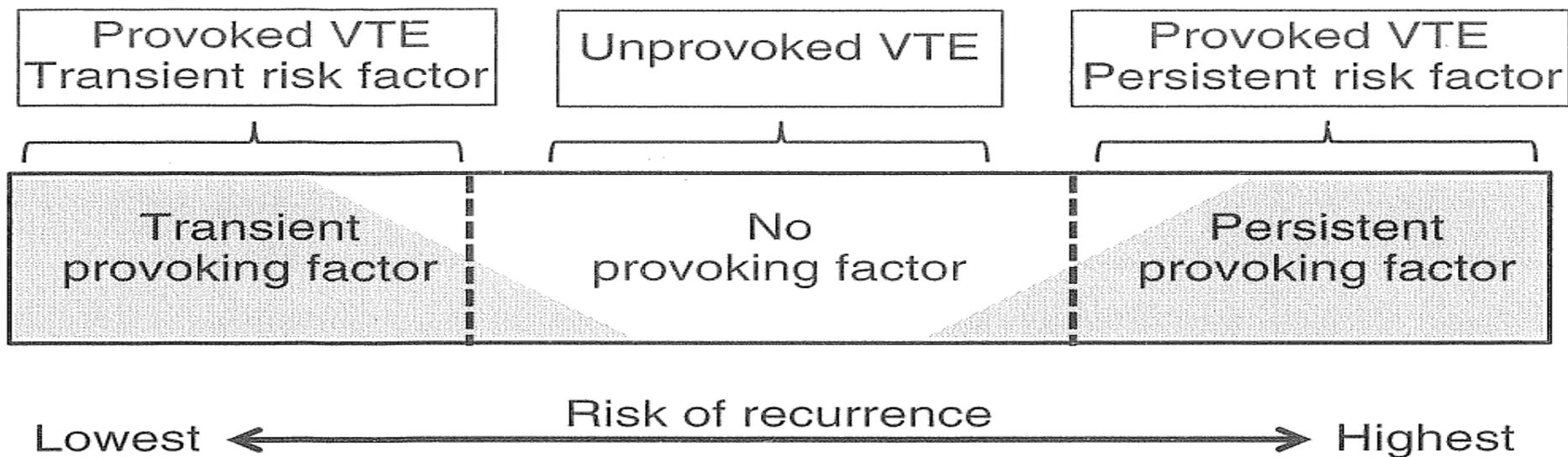
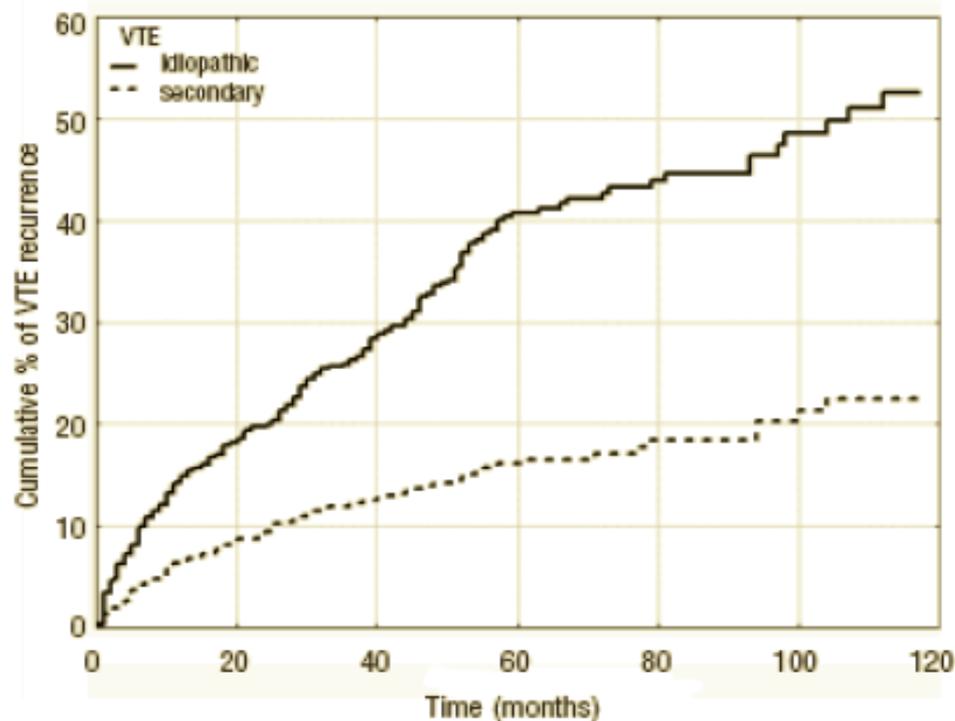


Fig. 1. Conceptual framework for provoked and unprovoked venous thromboembolism (VTE) according to the presence, type and magnitude of associated provoking factors for VTE. The extreme left of the figure represents a major transient risk factor that is fully reversible (e.g. VTE 1 week after major elective surgery).

NOTE: The extreme right of the figure represents a major and progressive persistent risk factor that is irreversible (e.g. VTE in a patient with progressive metastatic cancer). The dashed lines represent the point along a continuum that separates risk factors (transient or persistent) that are prognostically unimportant and important for recurrent VTE. Patients at any point from left to right may, or may not, also have non-environmental (intrinsic) risk factors for VTE, such as hereditary thrombophilia, male sex or advanced age.

TEV provocato vs non provocato: rischio di recidiva

- **Non provocato:**
1 anno: 10%
5 anni: 30%
- **Provocato:** < 2–3%/anno
- Provocato: basso rischio di recidiva
- Breve periodo di TAO



Idiopathic VTE

Secondary VTE

months	N. of VTE	Cum Incid (%)	95% CI	N. of VTE	Cum Incid (%)	95% CI
6	85	10.0	8.0-12.0	32	4.2	2.8-6.7
12	39	15.0	12.6-17.4	17	6.6	4.8-8.4
36	74	26.3	23.0-29.6	34	12.3	9.3-14.8
60	56	40.8	36.5-45.1	14	16.1	13.0-19.2
96	9	46.4	41.1-51.8	6	20.3	15.8-24.8
120	5	52.6	45.8-59.5	2	22.5	17.2-27.8



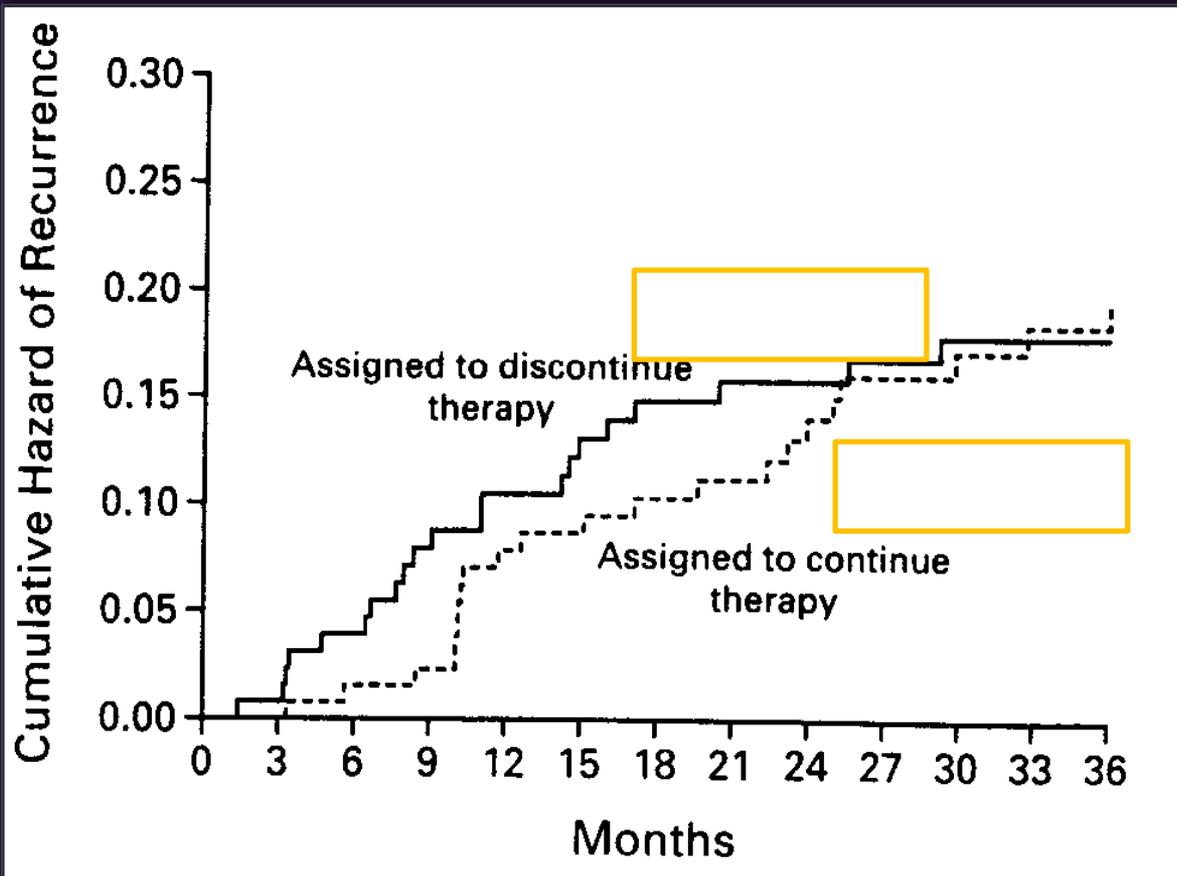
Incidenza del TromboEmbolismo Venoso (TEV)

- Nella popolazione generale il rischio di TEV è dello 0,1% - 0,2% per anno
- Il rischio di recidiva dopo un primo episodio di TEV non provocato è del 5% – 7% per anno quindi è **50 volte** più alto che per un paziente senza precedente TEV

DURATA DELLA TERAPIA AC

Efficacia a lungo termine

Qualsiasi sia la sua durata, nel lungo periodo il rischio di recidiva è lo stesso dopo che l'AC è stata interrotta



Agnelli et al., NEJM 2001

Fattori di rischio per emorragia durante terapia anticoagulante (CHEST 2016)

Età > 75 anni (6 trials); >65 a. (due trials)	Classificazione del rischio di emorragia			
Precedente emorragia	Rischio assoluto stimato per emorragie maggiori			
Cancro	Basso rischio (0 fattori di rischio)	Rischio moderato (1 fattore di rischio)	Alto rischio (≥ 2 fattori di rischio)	
Cancro metastatico				Anticoagulazione 0-3 mesi
Insufficienza renale				
Insufficienza epatica				
Trombocitopenia				
Precedente stroke	Baseline risk (%)	0,6	1,2	4,8
Diabete	Increased risk (%)	1.0	2.0	8.0
Anemia	Total risk (%)	1,6	3,2	12,8
Terapia antiaggregante piastrinica				
Cattivo controllo dell'anticoagulazione				
Comorbilità e ridotta capacità funzionale				
Chirurgia recente	Baseline risk (%)	0,3	0,6	≥ 2,5
Cadute frequenti	Increased risk (%)	0,5	1,0	≥ 4,0
Abuso di alcol				

Fattori di rischio per recidiva di TEV

Risk factor	Relative risk/Hazard Ratio (95%CI*)
Unprovoked proximal DVT	2,3 (1,8 – 2,9)
Obesity	1,6 (1,1 – 2,4)
Male sex	2,8 (1,4 – 5,7)
Positive D.dimer testing	2,6 (1,9 – 3,5)
Residual thrombosis	1,5 (1,1 – 2,0)
Hereditary thrombophilia	1,5 (1,1 – 1,9)
Inflammatory bowel disease	2,5 (1,4 – 4,2)
Antiphospholipid antibody	2,4 (1,3 – 4,1)
Asian and Pacific Islander ethnicity	0,7 (0,5 – 0,9)

* CI: confidence interval

Influenza dell'età

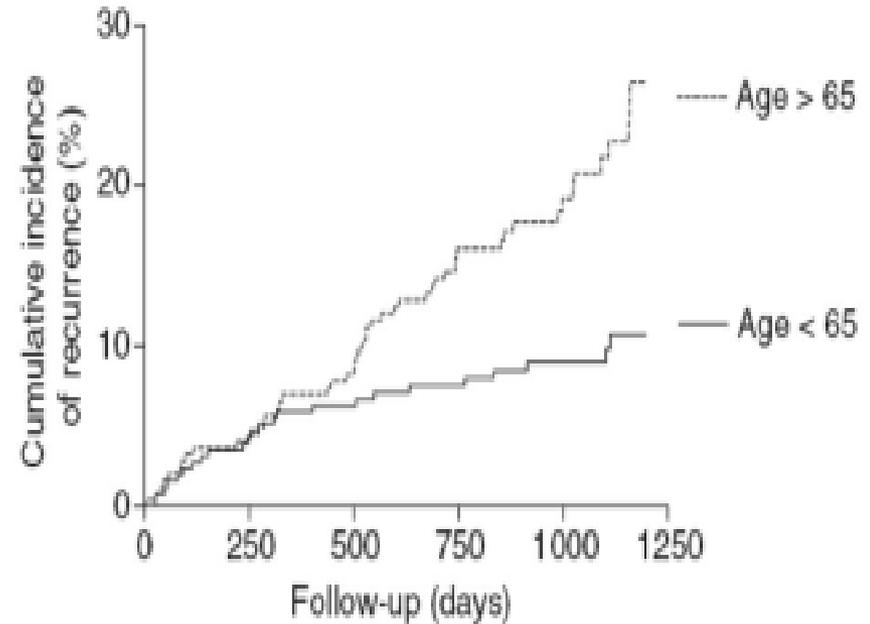
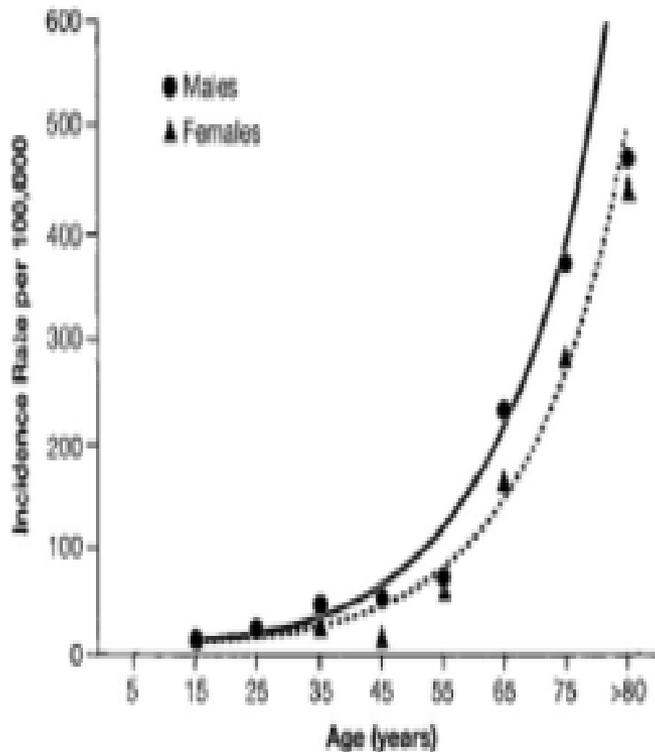
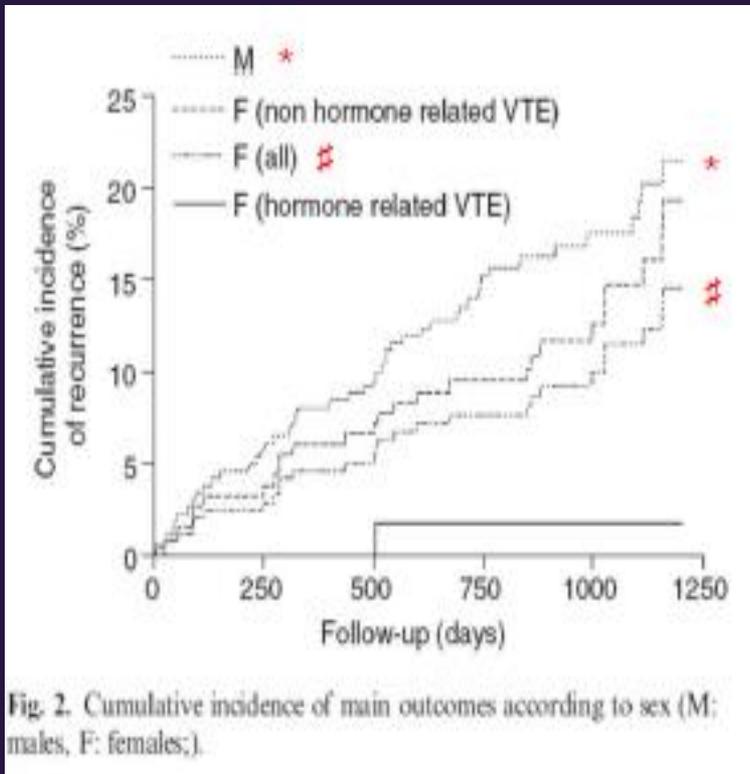


Fig. 3. Cumulative incidence of main outcomes according to age (< 65 years and > 65 years).

L'incidenza del TEV incrementa con l'aumentare dell'età

Le recidive sono anche influenzate dall'età

Recidive e sesso



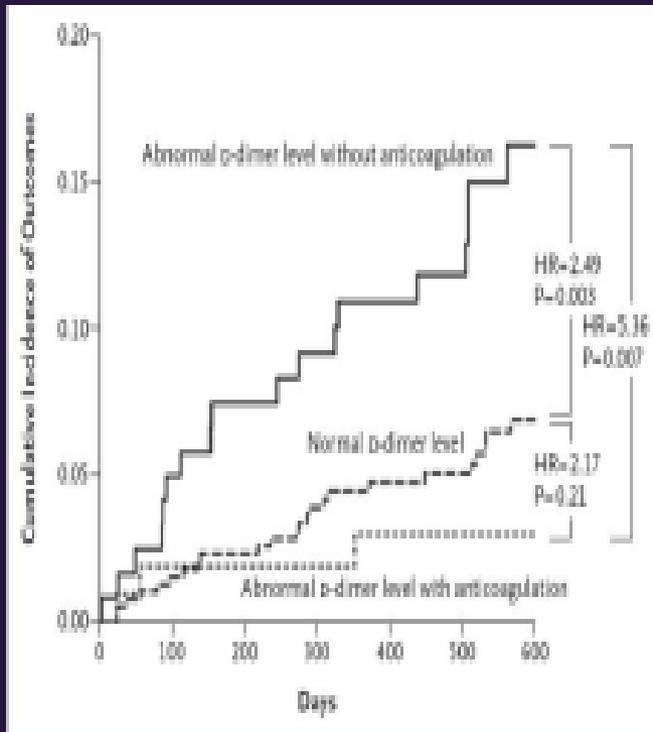
Cosmi et al. J Thromb Haemost
2010;8:1933-1942

Table 4 Predictors of recurrent venous thromboembolism (VTE) in multivariable Cox regression analysis

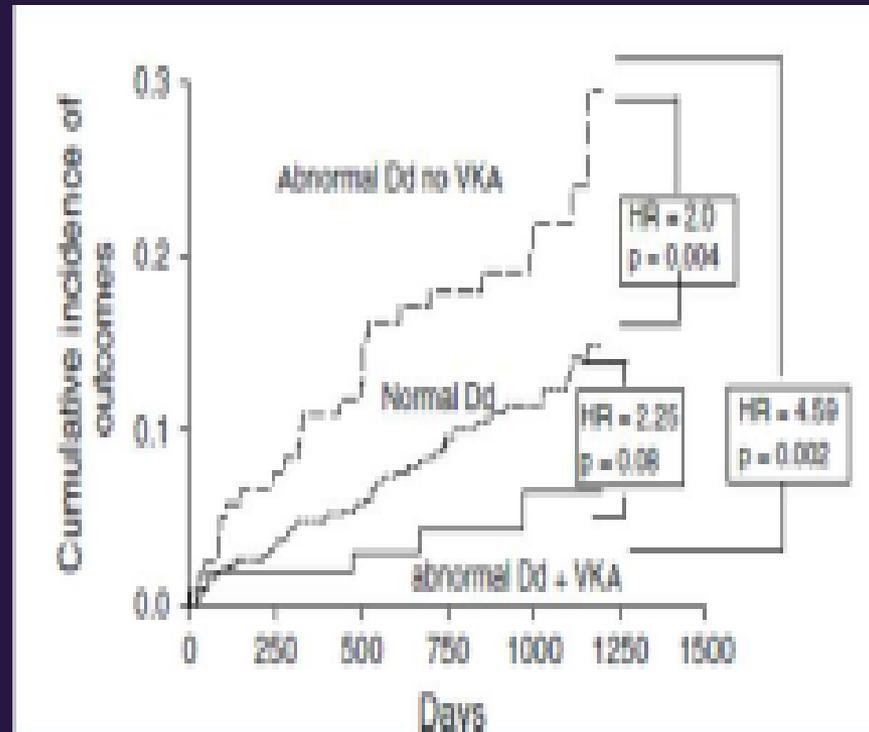
Groups of patients for comparison	Risk of recurrent VTE—hazard ratio (95% CI)*
Initial VTE unprovoked†:	
Men v all women‡	2.2 (1.7 to 2.8)
Men v women (excluding women with previous hormone associated VTE)§	1.8 (1.4 to 2.5)
Women with previous hormone associated VTE v women without previous hormone associated VTE and no other antecedent risk factors	0.5 (0.3 to 0.8)
Initial VTE provoked¶:	
Men v all women‡	1.2 (0.6 to 2.4)
Men v women (excluding women with previous hormone associated VTE)§	1.2 (0.6 to 2.3)

Douketis et al. BMJ 2011;
342:d813

Recidive : D - Dimero



Palareti G. et al. NEJM 2006;
355:1780-1789



Cosmi et al. Blood 2010;
115:481-488

Lo Studio DULCIS

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS Blood 2014

D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study

Gualtiero Palareti,¹ Benilde Cosmi,¹ Cristina Legnani,¹ Emilia Antonucci,² Valeria De Micheli,³ Angelo Ghirarduzzi,⁴ Daniela Poli,² Sophie Testa,⁵ Alberto Tosetto,⁶ Vittorio Pengo,⁷ and Paolo Prandoni,⁸ on behalf of the DULCIS (D-dimer and ULtrasonography in Combination Italian Study) Investigators

Clinical events occurred in the investigated patients			
	Negative D-dimer, no anticoagulation (n = 528; 829 y)*	Positive D-dimer, anticoagulation refused (n = 109; 171 y)*	Positive D-dimer, anticoagulation resumed (n = 373; 601 y)*
Primary outcomes, n, % (95% CI)	25 (4.7%; 3.2-6.9)	15 (13.8%; 7.9-21.7)§	4 (1.1%; 0.3-2.7)
Incidence per 100 pt-y, % (95% CI)	3.0% (2.0-4.4)	8.8% (5.0-14.1)¶	0.7% (0.2-1.7)
Major bleeding, n, % (95% CI)	0	0	14‡ (3.7%; 2.1-6.2)
Incidence per 100 pt-y, % (95% CI)			2.3% (1.3-3.9)

DULCIS: D-Dimer and Ultasonography in Combination Italian Study



Rischio
predittivo di
recidiva di
trombosi:
Residuo
trombotico

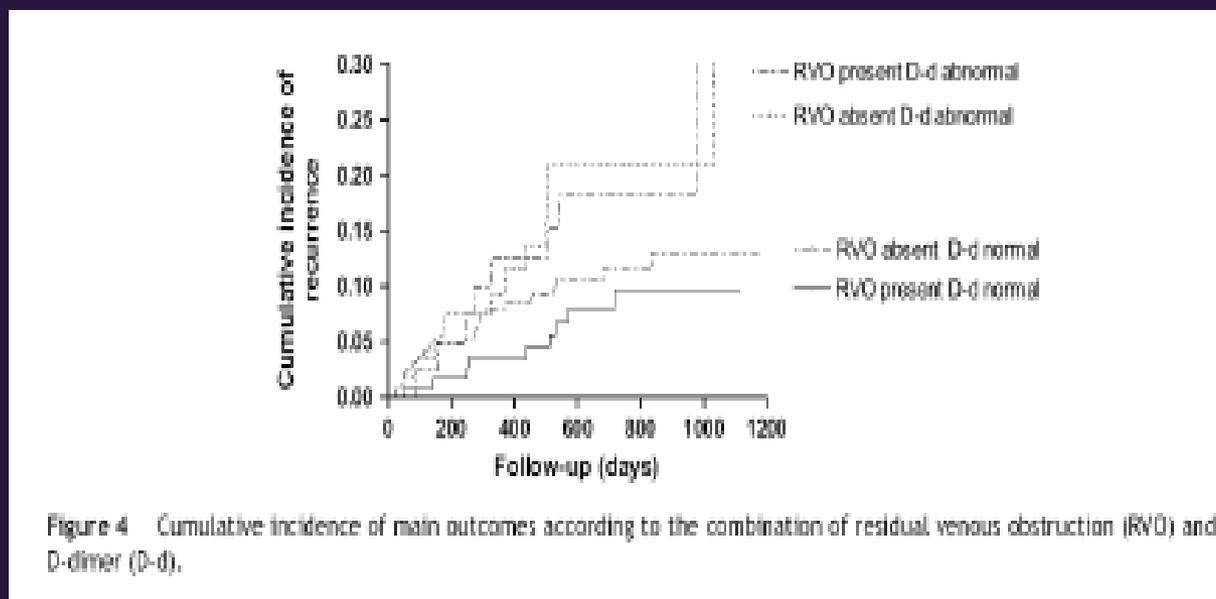
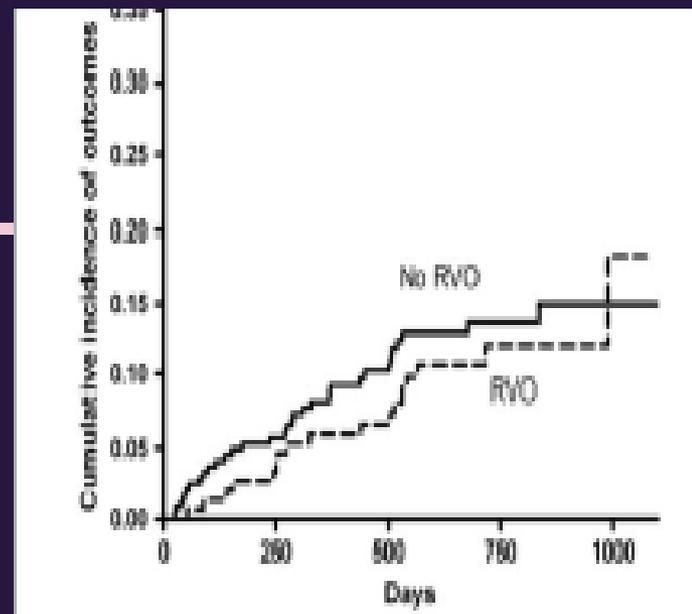
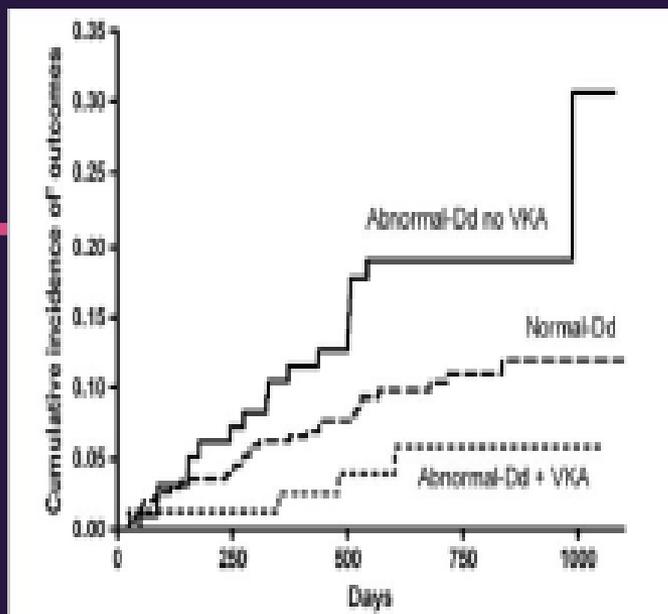


Figure 4 Cumulative incidence of main outcomes according to the combination of residual venous obstruction (RVO) and D-dimer (D-d).

Prevalence of thrombophilia and relative risk estimates for various clinical manifestations

	Antithrombin deficiency	Protein C deficiency	Protein S deficiency	Factor V Leiden	Prothrombin 20210A mutation	Lupus anticoagulant*	Anti-cardiolipin antibodies*	Anti-β2 GPI antibodies
Prevalence in the general population	0.02%	0.2%	0.03%-0.13%	3-7%	0.7%-4%	1%-8 %	5	3.4
Relative risk for a first venous thrombosis	5-10	4-6.5	1-10	3-5	2-3	3-10	0.7	2.4
Relative risk for recurrent venous thrombosis	1.9-2.6	1.4-1.8	1.0-1.4	1.4	1.4	2-6	1-6	
Relative risk for arterial thrombosis	No association	No consistent association	No consistent association	1.3	0.9	10	1.5-10	
Relative risk for pregnancy complications	1.3-3.6	1.3-3.6	1.3-3.6	1.0-2.6	0.9-1.3	No consistent data	No consistent data	

Pazienti con un primo episodio di TVP hanno un rischio di recidiva doppio rispetto a quelli con test negativi

s. Middeldorp Hematology Am Hematol 2011

Trombofilie ereditarie (come mutazione fatt. V Leiden, mutazione della protrombina, deficienza di antitrombina, deficienza di prot. C e prot. S, alti livelli di fatt. VIII e XI, iperomocisteinemia) si riscontrano in circa il 50% delle trombosi idiopatiche. Tuttavia queste anomalie sono associate con un lieve incremento del rischio di recidiva del TEV.

HERDOO2 model (derivato dallo studio Canadian, prospettico multicentrico, che includeva 646 pazienti con una TVP idiopatica seguiti per 18 mesi dopo la sospensione della terapia anticoagulante)

Clinical decision rule to identify at low risk of recurrent venous thromboembolism after 5 – 7 months of oral anticoagulant therapy	
Men	Always long-term anticoagulation
Women	Long-term anticoagulation if score ≥ 2
Predictive risk factors for women	score
Postthrombotic signs (hyperpigmentation, edema or redness in either leg)	1
D-Dimer level ≥ 250 mg/l (during anticoagulation)	1
Body mass index ≥ 30 Kg/m ²	1
Age ≥ 65 years	1

Rodger et al. CMAJ 2008;
179:417-426

Rischio annuale di recidiva fu del 9,3% in generale
per gli uomini del 13,7%
per le donne con score 0-1 del 1,6%
con score ≥ 2 del 14,1%

Vienna prediction model (studio prospettico di 929 pazienti con un primo TVP idiopatico)

Predictive value	Points (according to normogram)
Sex	
Males	60
Females	0
Site of VTE	
Distal DVT	0
Proximal DVT	70
Pulmonary embolism	90
D.Dimer levels	
Pazienti a basso rischio (% di recidiva del 4,4%) quando punteggio ≤ 180	

Eichinger S. et al Circulation 2010; 121: 16301636

176 pazienti ebbero recidive pari al 18,9%
Il rischio di recidiva era più alto negli uomini che nelle donne HR=1,90
La sede prossimale verso la distale HR=2,08
L'embolia polmonare verso la distale HR=2,60
Livelli di D-dimero dopo la sospensione

DASH score

Predictive factors	Score
Elevated D-dimer levels 1 months after stopping vit. K antagonist	2
Age < 50 years	1
Male sex	1
Women taking oral contraceptives	-2
Basso rischio di recidiva se score <1	

Tosetto A. et al J Thromb Haemost 2012;
10:1019-1025

Studio su 1818 pazienti con TVP idiopatica e trattati per 3 mesi con AVK
Recidive=239

Se score ≤ 1 recidive=3,1%

Se score=2 recidive=6,4%

Se score ≥ 3 recidive=12,3%

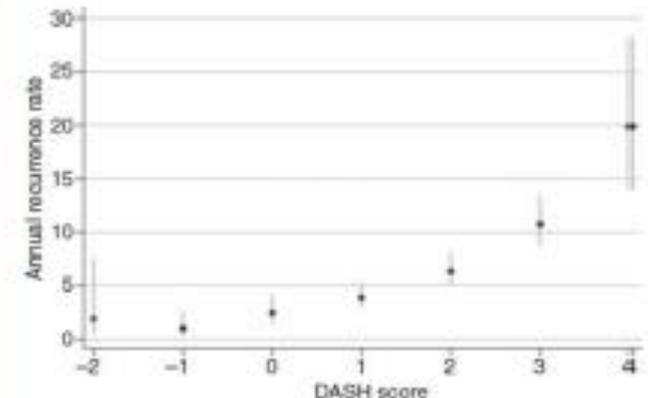


Fig. 1. Annual recurrence rates according to DASH score. Bars represent the 95% confidence interval. The horizontal line indicates the consensus acceptable annual VTE recurrence rate (5%).

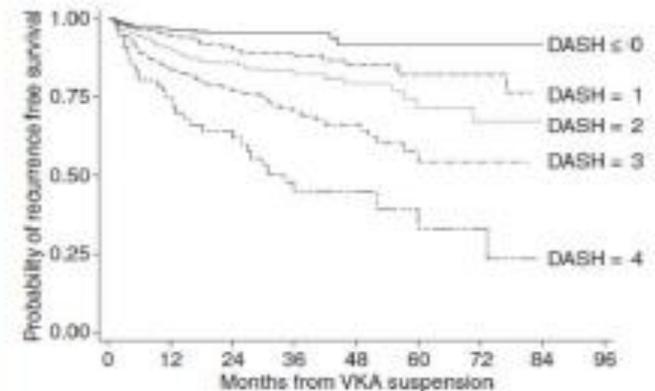


Fig. 2. Stratified Cox regression-derived cumulative rates of recurrence-free survival according to level of DASH score. Scores ≤ 0 were grouped together because of tight overlapping of these three scores.

Rischio di recidiva alla sospensione del trattamento anticoagulante

Caratteristiche del paziente

Sesso
Trombofilia
Obesità
Età

Caratteristiche associate

Cancro
Fattori di rischio temporanei
Non provocato
Presenza di sintomi post-trombotici

Caratteristiche dell'evento

Prossimale vs distale
TVP vs embolia polmonare

Livelli del D - dimero

Trombosi residua

Identificazione delle caratteristiche del paziente

Preferenze del paziente & medico
(discussione, educazione e partecipazione è la chiave per la decisione finale)