

**Centri Emostasi e Trombosi, Specialisti Ospedalieri e Medicina del
Territorio nella Gestione delle Malattie Emorragiche e
Tromboemboliche**

Cremona, Venerdì 10 Marzo 2017

**Tromboembolismo Venoso:
la Prevenzione**

Anna Falanga

Dipartimento di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale & Centro Emostasi e Trombosi
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Tromboembolismo venoso (TEV)

- La trombosi rappresenta una delle principali cause di mortalità, essendo responsabile di circa uno su quattro decessi in tutto il mondo.
- L'embolia polmonare (EP), che è spesso conseguenza di una trombosi venosa profonda (TVP) asintomatica, è responsabile del 5-10% dei decessi ospedalieri e costituisce la causa più comune 'prevenibile' di morte intra-ospedaliera.
- Oltre al rischio immediato di mortalità, il TEV si associa anche a un rischio a lungo termine di sindrome post-trombotica e di ipertensione polmonare cronica.
- Poiché il TEV si può prevenire, è necessario che il suo rischio sia nullo o ridotto al minimo nel paziente ospedalizzato.

Prevalenza della TVP nei pazienti ospedalizzati in assenza di profilassi

- In assenza di profilassi, l'incidenza di TVP oggettivamente documentata nei pazienti ricoverati per patologie mediche o chirurgiche varia dal 10 al 40% e raggiunge il 40-60% nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica.

	Prevalenza TVP (%)
Chirurgia generale	15-40
Chirurgia ginecologica maggiore	15-40
Chirurgia urologica maggiore	15-40
Neurochirurgia	15-40
Ictus (recente)	20-50
Artroplastica dell'anca o del ginocchio, frattura dell'anca	40-60
Trauma maggiore	40-80
Lesioni del midollo (spinal cord injury)	60-80
Pazienti in terapia intensiva	10-80

La profilassi del TEV nel paziente chirurgico

Tromboprolifassi in chirurgia generale

- Valutazione del rischio trombotico
- Valutazione del rischio emorragico

Parametri nella valutazione del rischio di TEV

1. età del paziente

	incidenza annuale di TEV
età < 40 anni	1/10.000
60-70 anni	1/1.000
età > 80 anni	1/100

2. la presenza di fattori di rischio aggiuntivi

3. il tipo di intervento chirurgico.

Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) consensus Group BMJ 1992

Maggiore	Durata maggiore ai 30-45 minuti o associato a cospicui sanguinamenti o importanti dissezioni
Minore	durata inferiore ai 30 minuti (ad es. appendicectomia semplice, colecistectomia, plastica erniaria, chirurgia proctologica, chirurgia dei tessuti molli, chirurgia del collo, chirurgia dei genitali esterni, litotrissia extracorporea, TURP e TURV, ureterosopia)

Fattori di rischio aggiuntivi

- Immobilità prolungata (> 3 giorni)
- Obesità (BMI > 30 negli uomini e >28 nelle donne)
- Insufficienza cardiorespiratoria
- Sepsi/infezioni gravi
- Sindrome nefrosica
- Pregressi eventi tromboembolici
- Neoplasia in fase attiva
- Altre patologie concomitanti
- Gravidanza e puerperio
- Stasi venosa con varici
- Trombofilia
- Presenza di catetere venoso centrale (CVC)
- Paralisi di uno o più arti
- Ictus ischemico
- Familiarità per tromboembolismo
- Terapia estroprogestinica

Valutazione del rischio emorragico

- In parallelo alla valutazione del rischio di TEV, ogni paziente chirurgico deve essere valutato attentamente per il rischio emorragico, prima di proporre una profilassi farmacologica (**LG ACCP 2012**).
- Ai pazienti che presentano almeno uno dei fattori di rischio per sanguinamento non deve essere proposta alcuna profilassi farmacologica, a meno che il rischio di TEV superi di gran lunga quello emorragico.

EMORRAGIA IN ATTO

STATO EMOFILICO ACQUISITO (I.E. DANNO EPATICO ACUTO)

USO CONCOMITANTE DI ANTICOAGULANTI (ES. WARFARIN CON INR > 2)

ICTUS CEREBRALE ACUTO

IPERTENSIONE NON CONTROLLATA (230/120 MMHG O PIÙ ALTA)

TROMBOCITOPENIA (<50.000/UL)

PUNTURA LOMBARE, ANESTESIA SPINALE/EPIDURALE PROGRAMMATA ENTRO LE SUCCESSIVE 12 ORE

PUNTURA LOMBARE, ANALGESIA EPIDURALE/SPINALE NELLE 4 ORE PRECEDENTI

Score di Caprini

- Score di Caprini modificato: punteggio assegnato in base a più fattori
 - Caratteristiche del paziente (età, BMI...)
 - Tipo di intervento e allettamento previsto nel postoperatorio
 - Anamnesi patologica remota
- **0 rischio molto basso**
- **1-2 rischio basso**
- **3-4 rischio moderato**
- **≥ 5 rischio elevato**

ALGORITMO PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI TEV IN PAZIENTI CHIRURGICI



Ospedale
Papa Giovanni XXIII

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Papa Giovanni XXIII

ID Paziente

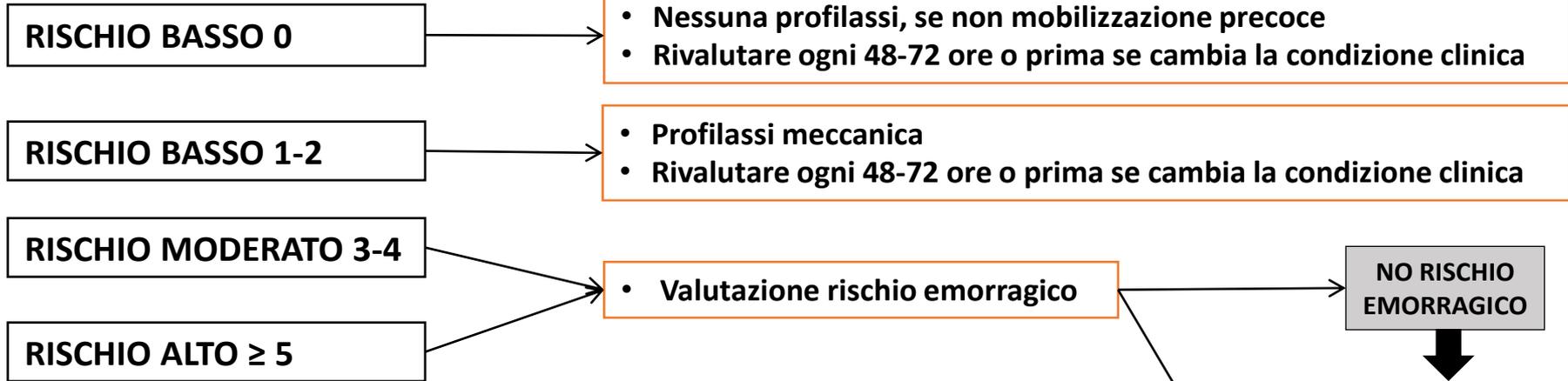
- La valutazione del rischio deve essere eseguita per tutti i pazienti ammessi in ospedale entro 12 ore
 - I pazienti devono essere rivalutati ogni 48-72 ore o prima se cambia la condizione clinica
- DATA VALUTAZIONE _____ FIRMA DEL MEDICO _____

Il paziente possiede qualcuno dei seguenti fattori di rischio per trombosi? (Segnare con "v" tutti quelli applicabili)

Età 41-60 anni	1	Immobilizzazione da ingessatura	2
Età 61-74 anni	2	Accesso venoso centrale	2
Età ≥75 anni	3	Storia di TEV	3
BMI >25Kg/m ²	1	Storia familiare di TEV	3
Gambe gonfie	1	Fattore V Leiden	3
Vene varicose	1	Mutazione FII	3
Tumore	2	Lupus anticoagulant (LAC)	3
Ictus (< 1 mese)	5	Anticorpi anticardiolipina	3
Sepsi (< 1 mese)	1	Iperomocisteinemia	3
Gravidanza, post-partum	1	Trombocitopenia indotta da eparina	3
Storia di aborti spontanei	1	Altra malattia trombofilica acquisita o congenita	3
Contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva	1	Chirurgia minore	1
Grave malattia polmonare, inclusa polmonite (< 1 mese)	1	Chirurgia artroscopica	2
Alterata funzione polmonare	1	Chirurgia maggiore (>45 anni)	2
Infarto miocardico	1	Chirurgia laparoscopica (> 45 min)	2
Scompenso cardiaco (< 1 mese)	1	Artoplastica elettiva	5
Storia di malattia infiammatoria cronica	1	Frattura d'anca, bacino o gamba	5
Pazienti internistici immobilizzati	1	Lesione acuta del midollo spinale (< 1 mese)	5
Allettamento (> 72 ore)	2		

TOTALE PUNTEGGIO =

ALGORITMO PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI TEV IN PAZIENTI CHIRURGICI



VALUTAZIONE RISCHIO EMORRAGICO

Ha il paziente qualcuno dei fattori di rischio emorragico? (Segna con "✓" tutti quelli applicabili)

Emorragia in atto	
Stato emofilico acquisito (i.e. danno epatico acuto)	
Uso concomitante di anticoagulanti (i.e. warfarin con INR>2)	
ICTUS cerebrale acuto	
Ipertensione non controllata (230/120 mmHg o più alta)	
Trombocitopenia (<50,000/ul)	
Disordini emorragici ereditari non trattati (i.e. emofilia o Malattia di von Willebrand)	
Neurochirurgia, chirurgia spinale o oculare	
Puntura lombare, anestesia spinale/epidurale programmata entro le successive 12 ore	
Altre procedure ad alto rischio emorragico, discutere con il consulente in caso di dubbio	
Puntura lombare, analgesia epidurale/spinale nelle 4 ore precedenti	
Chirurgia alla tiroide	

- Non prescrivere profilassi farmacologica -
tranne che su richiesta del medico specialista
- Considerare la profilassi meccanica salvo controindicazioni
- Rivalutare ogni 48-72 ore o prima se cambiano le condizioni cliniche
- Informare il paziente su TVP/EP
- Consegnare ai pazienti l'opuscolo informativo

Raccomandazioni in base allo score di Caprini: ACCP 2012

Categoria di rischio	Raccomandazione ACCP 2012	Grado
Molto Basso (Score 0)	Si raccomanda di non adottare la trombo-profilassi farmacologica o meccanica. Si raccomanda la mobilizzazione precoce.	Grado 1B
		Grado 2C
Basso (Score 1-2)	Si suggerisce l'utilizzo di profilassi meccanica, preferibilmente con CPI rispetto a nessuna profilassi.	Grado 2C
Moderato (3-4)	Si suggerisce la profilassi con EBPM, con ENF o meccanica, preferibilmente con CPI, rispetto a nessuna profilassi.	Grado 2B Grado 2C
Elevato (≥ 5)	Si raccomanda la trombo-profilassi con EBPM, ENF, rispetto alla non profilassi. Si suggerisce l'aggiunta di profilassi meccanica con CCG o CPI alla profilassi farmacologica.	Grado 1B
		Grado 2C
Elevato (≥ 5) con controindicazione all'uso di EPBM o ENF o non disponibilità di EPBM o ENF e non a rischio di complicanze emorragiche maggiori	Si suggerisce aspirina a basse dosi, fondaparinux, o profilassi meccanica, preferibilmente con CPI, rispetto a nessuna profilassi.	Grado 2C
Elevato (≥ 5) in chirurgia oncologica addominale o pelvica	Si raccomanda di estendere la profilassi post-operatoria con EBPM a 4 settimane, rispetto ad una durata limitata	Grado 1B
Moderato o Elevato con alto rischio di complicanze emorragiche	Si suggerisce la profilassi meccanica, preferibilmente con CPI, rispetto a nessuna profilassi, finché diminuisce il rischio di sanguinamento e la profilassi farmacologica può essere iniziata	Grado 2C
Per tutti i livelli di rischio	Si suggerisce di non utilizzare un filtro cavale quale metodo di profilassi primaria e di non effettuare la sorveglianza con la CUS	Grado 2C

La profilassi del TEV nel paziente internistico

Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients

- Randomized, placebo-controlled trials in acutely ill hospitalized general medical patients are:
 - MEDENOX¹- enoxaparin 40 mg daily
 - PREVENT² - dalteparin 5000U daily
 - ARTEMIS³ - fondaparinux 2.5 mg daily

1. Samama MM, et al. N Engl J Med 1999;341:793-800

2. Leizorovicz A, et al. Circulation 2004;110:874-879

3. Cohen AT, et al. Blood 2003; 102(11): 15a

Thromboprophylaxis of Medical Patients: Clear Benefits Over Placebo

Study with VTE	RRR	NNT	Prophylaxis	Patients
MEDENOX ¹ <i>P</i> <0.001	63%	10	Placebo	14.9* (n=288)
			Enoxaparin 40 mg	5.5 (n=291)
PREVENT ² <i>P</i> =0.0015	45%	45	Placebo	5.0 (n=1,473) [†]
			Dalteparin	2.8 (n=1,518)
ARTEMIS ³ <i>P</i> =0.029	47%	20	Placebo	10.5 [‡] (n=323)
			Fondaparinux	5.6 (n=321)

*VTE at day 14; [†]VTE at day 21; [‡]VTE at day 15.

NNT = number needed to treat;
RRR = relative risk reduction.

¹Samama MM, et al. N Engl J Med. 1999;341:793-800.

²Leizorovicz A, et al. Circulation. 2004;110:874-9.

³Cohen AT, et al. Br Med J 2006;

Contraindications to Anticoagulation

- **Active, uncontrollable bleeding**
- **Active cerebrovascular hemorrhage**
- **Dissecting or cerebral aneurysm**
- **Bacterial endocarditis**
- **Pericarditis, active peptic or other GI ulceration**
- **Severe, uncontrolled or malignant hypertension**
- **Severe head trauma**
- **Pregnancy (warfarin)**
- **Heparin-induced thrombocytopenia (heparin, LMWH)**
- **Epidural catheter placement.**

Prevention of VTE in hospitalized medical patients

For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis, we recommend anticoagulant thromboprophylaxis with LMWH, low-dose unfractionated heparin (LDUH) bid, LDUH tid, or fondaparinux (**Grade 1B**)

For acutely ill hospitalized medical patients who are bleeding or at high risk for bleeding, we recommend against anticoagulant thromboprophylaxis (**Grade 1B**)

For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis who are bleeding or at high risk for major bleeding, we suggest the optimal use of mechanical thromboprophylaxis with GCS (**Grade 2C**) or IPC (**Grade 2C**), rather than no mechanical thromboprophylaxis. When bleeding risk decreases, and if VTE risk persists, we suggest that pharmacologic thromboprophylaxis be substituted for mechanical thromboprophylaxis (**Grade 2B**)

THROMBOPROPHYLAXIS IN MEDICAL PATIENTS

AMBULATORY CANCER PATIENTS

Open issue:

“Thromboprophylaxis during chemotherapy”

Other studies of LMWH prophylaxis during chemotherapy:

Study	Cancer
FAMOUS ¹	Solid tumors
SIDERAS ²	Solid tumors
PRODIGE ³	Malignant glioma (grade III or IV)

¹ Kakkar AK, et al, *J Clin Oncol*, 2004, ² Sideras et al, *Mayo Clin Proc* 2006,

³ Perry J et al., *JTH* 2010,

LMWH prophylaxis during chemotherapy: new evidence

Study	Patient (n=)	Tumor	Agent & Regimen
PROTECHT Agnelli et al, Lancet Oncology 2009	1150	Lung, Breast, Gastrointestinal, Ovarian, Head/Neck cancer	Nadroparin vs placebo 3,800 antiXa units sc OD for duration of chemotherapy (up to 4 months)
SAVE-ONCO Agnelli et al, ASCO 2011	3200	Lung, bladder, GI, ovary -Metastatic or locally advanced	Semuloparin 20 mg od vs placebo, until change of chemotherapy (up to 4 months)

PROTECHT Study: Results

- Multicentre, double-blind, placebo-controlled RCT
- Advanced lung, breast, GI, pancreas, ovary, H+N
- Nadroparin vs placebo for duration of chemo (up to 4m)

	Nadroparin	Placebo	P-value	NNT/H
No. Patients	769	381		
1° endpoint: VTE + ATE	2.0%	3.9%	0.02*	54
Major bleeding	0.7%	0	0.18	154
Death	4.3%	4.2%		
1-yr mortality	43%	41%		

SAVE-ONCO study: Results

- Double blind, multinational randomised controlled trial
- Primary efficacy outcome: composite of any symptomatic DVT, non-fatal PE and VTE-related death
- A significant 64% reduction in the overall risk for VTE was observed in patients receiving semuloparin vs. placebo¹
- No significant increase in major bleeding was observed¹

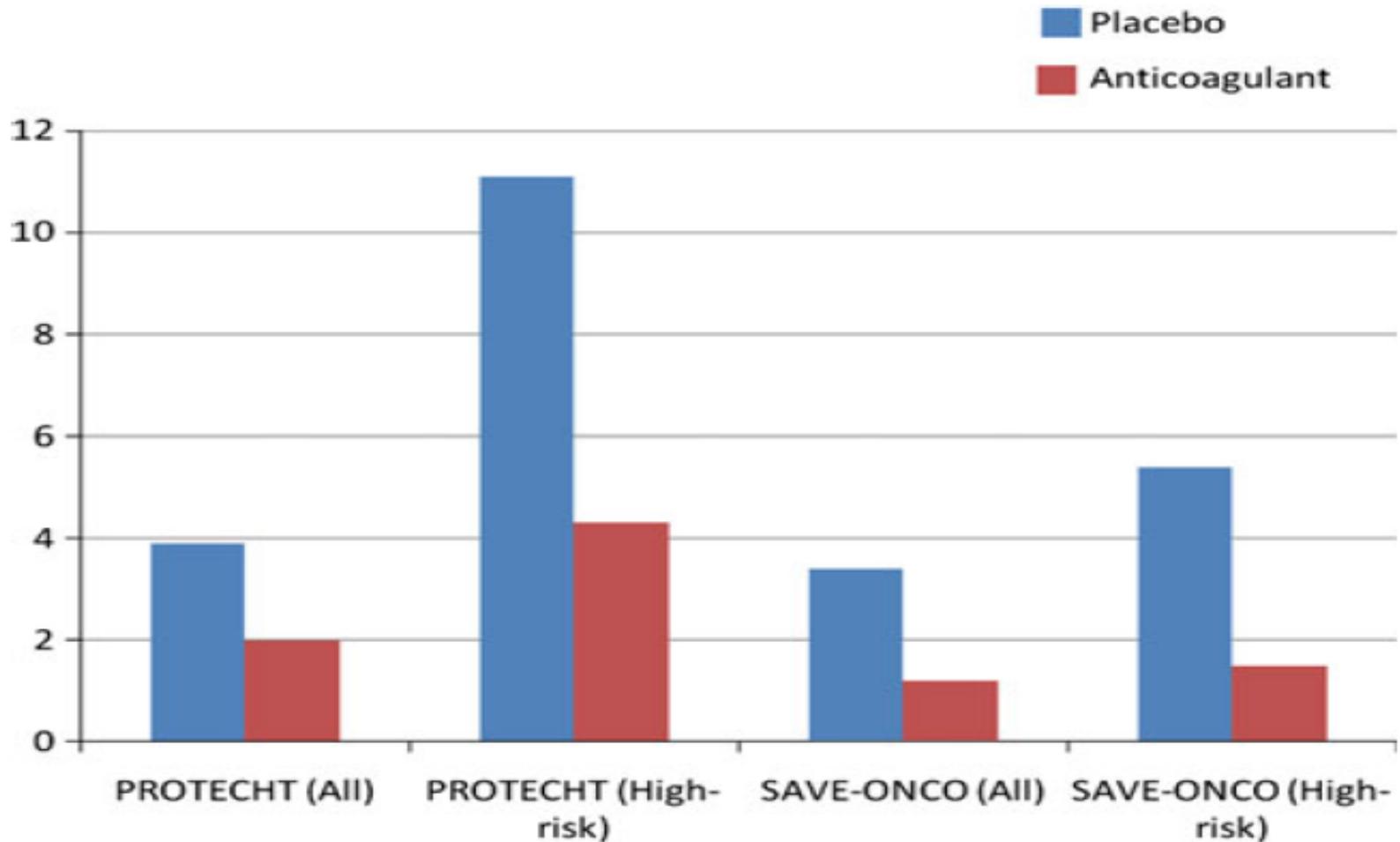
Event	Semuloparin	Placebo	HR	95% CI	<i>p</i> value
VTE	1.2%	3.4%	0.36	0.21–0.60	<i>p</i> < 0.0001
Major bleeding	1.2%	1.1%	1.05	0.55–1.99	<i>p</i> = ns
Clinically relevant bleeding	2.8%	2.0%	1.40	0.89–2.21	<i>p</i> = ns

1. Agnelli G, et al. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr LBA9014)

New strategies

- **The risk of VTE is increased , but is highly variable (wide range - 1% to 20%, influenced by tumor burden, and tumor stage)**
- **New studies are evaluating the benefit of thromboprophylaxis in cancer outpatients by using different approaches:**
 - **Target specific cancer site or histology**
 - **Target high-risk patients selected by using risk-model and/or biomarker-based interventions**

**Rates of VTE in the placebo and AC arms
of the PROTECHT and SAVE-ONCO studies
(Khorana IEM 2013)**



Recommendations for Primary VTE Prophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer

- Current guidelines do not recommend:
 - **ROUTINE** prophylaxis with an antithrombotic agent in ambulatory cancer patients

Prevention of VTE in outpatients with cancer

In outpatients with cancer who have no additional risk factors for VTE, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (**Grade 2B**) and recommend against the prophylactic use of VKAs (**Grade 1B**)

In outpatients with solid tumors who have additional risk factors for VTE and who are at low risk of bleeding, we suggest prophylactic dose LMWH or LDUH over no prophylaxis (**Grade 2B**)

In outpatients with cancer and indwelling CVC, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (**Grade 2B**) and suggest against the prophylactic use of VKAs (**Grade 2C**)

La tromboprofilassi è sottoutilizzata nel paziente internistico ospedalizzato ad alto rischio

STUDIO ENDORSE

(Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting)

su 37356 pazienti internistici il 39,5% è sottoposto a profilassi

- ✓ Difficoltà nello stabilire il livello di rischio
- ✓ Comorbilità e rischio emorragico
- ✓ Scarsa percezione del problema

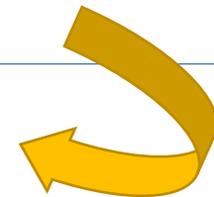


Modello di rischio per TEV nel paziente internistico: Lo score di Padova

Caratteristiche basali	Punti
Neoplasia attiva o in trattamento nei sei mesi precedenti	3
Storia di TEV (con esclusione di trombosi venosa superficiale)	3
Ridotta mobilità (allettamento per ≥ 3 giorni)	3
Condizione trombofilica nota	3
Trauma e/o chirurgia recente (<1 mese)	2
Età ≥ 70 anni	1
Insufficienza respiratoria e/o cardiaca	1
Infarto acuto miocardio e/o ictus ischemico	1
Infezione acuta e/o malattia reumatica	1
Obesità (BMI ≥ 30 negli uomini e ≥ 28 nelle donne)	1
Terapia ormonale in corso	1
TOTALE	

**totale < 4:
basso rischio di TEV**

**totale ≥ 4 :
alto rischio di TEV**



Fattori di rischio emorragico

Emorragia in atto	Disordini emorragici ereditari non trattati (es. emofilia o Malattia di von Willebrand)
Stato emofilico acquisito (i.e. danno epatico acuto)	Neurochirurgia, chirurgia spinale o oculare
Uso concomitante di anticoagulanti (es. warfarin con INR>2)	Puntura lombare, anestesia spinale/epidurale programmata entro le successive 12 ore
ICTUS cerebrale acuto	Altre procedure ad alto rischio emorragico, discutere con il consulente in caso di dubbio
Iperensione non controllata (230/120 mmHg o più alta)	Puntura lombare, analgesia epidurale/spinale nelle 4 ore precedenti
Trombocitopenia (<50,000/ μ l)	Chirurgia alla tiroide

Raccomandazioni in base allo score di Padova: ACCP 2012

Gruppo di rischio	Profilassi raccomandata	Grado
Pazienti INTERNISTICI ad alto rischio di TEV (SCORE DI PADOVA ≥ 4)	<p>In pazienti internistici acuti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> – scompenso cardiaco congestizio – severa malattia respiratoria – allettamento per almeno 3 gg e uno o più fattori di rischio tromboembolico addizionali, compresi: cancro attivo, pregresso TEV, sepsi, malattia neurologica acuta, malattie infiammatorie intestinali <p>SI RACCOMANDA PROFILASSI CON EPARINA NON FRAZIONATA O A BASSO PESO MOLECOLARE O FONDAPARINUX</p>	ACCP 2012, Grado 1B
Pazienti INTERNISTICI a basso rischio di TEV (SCORE DI PADOVA < 4)	<u>NON</u> SI RACCOMANDA L'USO DI PROFILASSI FARMACOLOGICA O MECCANICA	ACCP 2012, Grado 1B
Pazienti con fattori di rischio tromboembolico e controindicazione alla profilassi anticoagulante	SI RACCOMANDA L'USO DI UNA <u>PROFILASSI MECCANICA</u> CON CALZE COMPRESSIVE GRADUATE O COMPRESSIONE PNEUMATICA INTERMITTENTE	ACCP 2012, Grado 2C
Pazienti con sanguinamento in corso o a rischio emorragico	<u>NON</u> SI RACCOMANDA LA TROMBOPROFILASSI CON ANTICOAGULANTI	ACCP 2012, Grado 1B
	La profilassi va iniziata all'ingresso del paziente in ospedale e continuata fino alla permanenza in ospedale o dell'allettamento	ACCP 2012, Grado 2B

I metodi per attuare la tromboprofilassi

I metodi per attuare la trombo-profilassi

1. La mobilizzazione precoce: l'immobilizzazione incrementa il rischio di TVP di circa 10 volte. E' auspicabile quindi un **precoce ripristino della deambulazione**, laddove ritenuta possibile, in relazione alle condizioni cliniche del paziente (**ACCP 2008, Grado A**).
2. La tromboprofilassi meccanica
3. La tromboprofilassi farmacologica

Profilassi farmacologica

1. Eparina non frazionata (ENF) a basse dosi
2. Eparina a basso peso molecolare (EBPM)
3. Fondaparinux
4. Anticoagulanti orali diretti (DOAC)
5. Antagonisti della vitamina K (AVK)*
6. Aspirina**

* l'uso di AVK è molto raro e complesso (talora del tutto ingestibile o controindicato come in chirurgia addominale o neurochirurgia), sia per la necessità di monitoraggio dei valori di INR, sia per le dosi individualizzate dei farmaci.

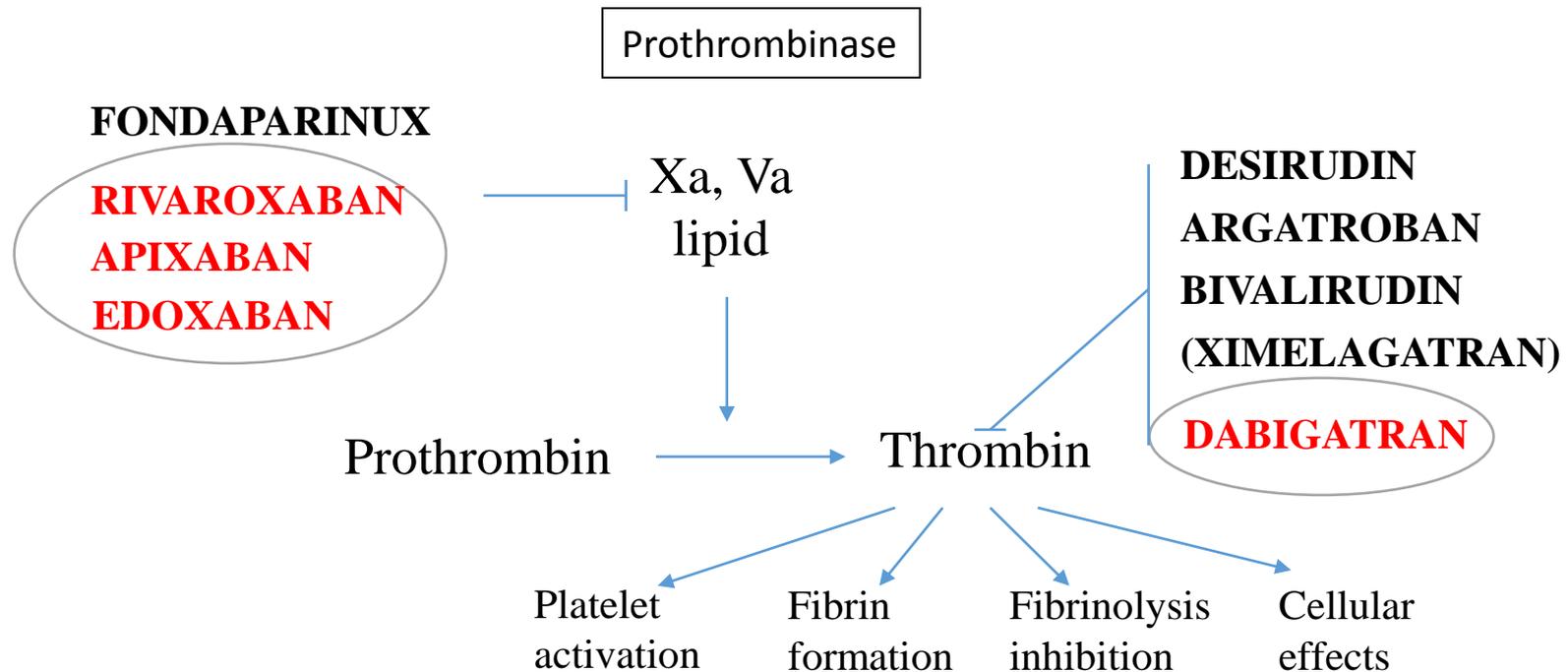
** l'uso di ASA, reintrodotta come opzione in chirurgia ortopedica dalle più recenti linee-guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) 2012, è risultato tuttavia controverso all'interno dello stesso gruppo di lavoro che ha elaborato tali linee-guida, in quanto ritenuto di efficacia del tutto insufficiente da un membro del gruppo di esperti dell'ACCP.

Controindicazioni alla profilassi farmacologica

- Controindicazioni **assolute**:
 - Presenza di emorragia maggiore in atto
 - Politraumatismo grave, fino ad evidenza di stabilizzazione emostatica
 - Neurochirurgia nei primi giorni del post-intervento
 - Malattie emorragiche congenite
 - Piastrinopenia severa ($<50.000/mm^3$)
- Controindicazioni **relative**:
 - Grave insufficienza renale
 - Grave insufficienza epatica
 - Grave alterazione della coagulazione

Ruolo dei DOAC nella profilassi del TEV

Anticoagulanti orali diretti (DOAC)



Ruolo dei DOAC nella profilassi del TEV

- I nuovi anticoagulanti orali, dabigatran, rivaroxaban, apixaban hanno **attualmente indicazione solo nella profilassi primaria in chirurgia ortopedica maggiore (i.e. chirurgia protesica elettiva dell'anca e del ginocchio).**
- Non vi è al momento una loro indicazione per la profilassi primaria nel paziente internistico.

Tromboprolifassi con i DOAC: setting chirurgico

- Ad oggi c'è l'indicazione all'utilizzo dei DOAC solo per la profilassi in chirurgia ortopedica.
- I trial clinici internazionali di fase 2 e 3 per la profilassi del TEV in chirurgia dell'anca e del ginocchio hanno documentato per i DOAC un'efficacia non inferiore alla Enoxaparina ed un profilo di sicurezza simile.
- Non ci sono studi per la tromboprolifassi in chirurgia generale.

Drugs	Surgery	Study	Description of the study
Rivaroxaban vs Enoxaparin	THA	¹ RECORD 1	Extended prophylaxis with oral rivaroxaban vs extended s.c. enoxaparin
		² RECORD 2	Extended prophylaxis with oral rivaroxaban vs extended short-term s.c. enoxaparin
	TKA	³ RECORD 3	Thromboprophylaxis with oral rivaroxaban vs s.c. enoxaparin
		⁴ RECORD 4	Thromboprophylaxis with oral rivaroxaban (10 mg once daily) vs s.c. enoxaparin (30 mg once daily)
Apixaban vs Enoxaparin	TKA	⁵ ADVANCE 1	Thromboprophylaxis with oral apixaban vs s.c. enoxaparin
		⁶ ADVANCE 2	Thromboprophylaxis with oral apixaban vs s.c. enoxaparin
	THA	⁷ ADVANCE 3	Thromboprophylaxis with oral apixaban vs s.c. enoxaparin
Edoxaban vs Enoxaparin	THA	⁸ STARS J-5	Thromboprophylaxis with oral edoxaban vs s.c. enoxaparin
	TKA	⁹ STARS E-3	Thromboprophylaxis with oral edoxaban vs s.c. enoxaparin
Dabigatran vs Enoxaparin	THA	¹⁰ RE-NOVATE I	Extended prophylaxis with oral dabigatran vs extended s.c. enoxaparin
		¹¹ RE-NOVATE II	Extended prophylaxis with oral dabigatran vs extended s.c. enoxaparin
	TKA	¹² RE-MODEL	Thromboprophylaxis with oral dabigatran vs s.c. enoxaparin
		¹³ RE-MOBILIZE	Thromboprophylaxis with oral dabigatran vs s.c. enoxaparin

THA=Total hip arthroplasty; TKA=Total knee arthroplasty

1. Eriksson BI et al. N Engl J Med 2008; 2. Kakkar AK et al. Lancet 2008; 3. Lassen MR et al. N Engl J Med 2008; 4. Turpie AG et al. Lancet 2009; 5. Lassen MR et al. N Engl J Med 2009; 6 Lassen MR et al. Lancet 2010; 7. Lassen Mr et al. N Engl J Med 2010; 8. Fuji T et al. Thromb Res. 2014; 9. Kawai Y et al. Thromb J. 2016; 10. Eriksson BI et al. Lancet 2007; 11Eriksson BI et al. J Thromb Haemost 2007; 12. Ginsberg JS et al. J Arthroplasty 2009; 13. Friedman RJ et al. Thromb Res 2010

Indicazioni, posologia e utilizzo dei DOAC in chirurgia ortopedica maggiore

PRADAXA (Dabigatran etexilato) 110mg, 10 cps	XARELTO (Rivaroxaban) 10mg, 10 cp riv.	ELIQUIS (Apixaban) 2,5mg, 10 cp riv.
<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio. 	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio. 	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.
<ul style="list-style-type: none"> 110mg entro 1-4h dalla conclusione dell'intervento poi 220mg/24h per 28-35 giorni anca; per 10 giorni ginocchio. 	<ul style="list-style-type: none"> 10mg 6-10h dopo l'intervento poi 10mg/24h per 5 settimane anca; 2 settimane ginocchio 	<ul style="list-style-type: none"> 2,5mg x2 volte al dì da 12 a 24h dopo l'intervento per 32-38gg protesi d'anca; per 10-14gg protesi ginocchio
<ul style="list-style-type: none"> Adattare dose se ClCr 30-50 ml/min (controindicato se ClCr <30ml/min), se paziente >75 anni, se concomitante trattamento con potenti inibitori della P-gp come amiodarone, chinidina, verapamil. 	<ul style="list-style-type: none"> Non necessario adattare dose in IR lieve e moderata (cautela se ClCr 15-29ml/min; sconsigliato se ClCr <15ml/min). Non necessario adattare dose in base al peso corporeo e nell'anziano. Controindicato in patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico significativo, compresi pazienti con cirrosi e Child Pugh B. 	<ul style="list-style-type: none"> Non necessario aggiustare dose in IR lieve o moderata (cautela se ClCr 15-29ml/min; non raccomandato se ClCr <15ml/min) Non necessario adattare dose in base al peso corporeo e nell'anziano. Controindicato se patologia epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico significativo. Non raccomandato se terapia concomitante con antimicotici azolici e Inibitori delle proteasi dell'HIV.

Tromboprofilassi con i NAOD: setting internistico

- **MAGELLAN study:** (*AT Cohen et al, NEJM 2013; 268: 513*)
 - a Phase 3 randomized, double-blind,
 - patients are randomized to receive rivaroxaban 10 mg daily for 35±4 days *or* enoxaparin 40 mg daily for 10±4 days.
- **ADOPT study:**
 - a Phase 3 randomized, double-blind,
 - patients are randomized to receive apixaban 2.5 mg twice a day for 30 days *or* enoxaparin 40 mg daily given for at least 1 week
- **MARINER study:**
 - randomised, double-blind trial, ongoing
 - The aim is to evaluate the efficacy and safety of thromboprophylaxis using rivaroxaban given after hospital discharge for preventing symptomatic VTE in high-risk medical patients

ADOPT

(Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis
in Medically Ill Patients;
Goldhaber SZ et al, NEJM 2011; 367: 2167)

- multicentre, double-blind, placebo-controlled
- 6578 medically ill patients admitted to hospital
- Apixaban 2.5 mg twice daily for 30 days, or enoxaparin sc 40 mg once daily during their stay in the hospital, for a minimum of 6 days
- primary efficacy outcome: asymptomatic proximal DVT, symptomatic VTE, VTE-related death
- **RESULTS**
 - The **primary efficacy outcome**, evaluated at day 30,
 - 2.71% in patients on extended prophylaxis with apixaban
 - 3.06% of the patients on short-term prophylaxis with enoxaparin (**P=0.44**).
 - **Major bleeding** events during the 30-day treatment period occurred in 0.47% of the patients in the apixaban group and in 0.19% in the enoxaparin group (**P=0.04**).
 - Major + CRNM bleeding occurred in 2.67% of the patients who received apixaban and in 2.08% of those who received enoxaparin (67 of 3217) (P=0.12).

MAGELLAN

(Rivaroxaban for Thromboprophylaxis
in Acutely Ill Medical Patients,
Cohen AT et al, NEJM 2013; 268: 513)

- multicentre, double-blind, placebo-controlled
- 8011 medically ill patients admitted to hospital
- rivaroxaban 10 mg x 35 d vs enoxaparin 40 mg x 10 d
- primary efficacy outcome: asymptomatic proximal DVT, symptomatic VTE, VTE-related death

Day 35 Primary Outcomes	VTE + VTE-Death		Major + CRNM Bleeding	
	No Cancer N=5619	Cancer N=405	No Cancer N=7414	Cancer N=584
rivaroxaban	4.0	9.9	4.0	5.4
enoxaparin	5.6	7.4	1.7	1.7

Tromboprofilassi con i DOAC: setting oncologico

Prophylaxis of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients:

- **ADVOCATE Study:** A Phase 2 Double-Blind Trial for VTE Prevention in Patients With Advanced or Metastatic Cancer
- **AVERT Study:** Apixaban for the Prevention of VTE in High-Risk Ambulatory Cancer Patients: A Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial
- **CASSINI Study:** A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis in Ambulatory Cancer Participants

A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer: ADVOCATE Study

Subjects receiving either first-line or second-line chemotherapy for advanced or metastatic lung, breast, gastrointestinal, bladder, ovarian or prostate cancers, cancer of unknown origin, myeloma or selected lymphomas were randomized to 5 mg, 10 mg or 20 mg once daily of apixaban or placebo in a double-blind manner for 12 weeks

Outcome	Apixaban 5 mg (<i>n</i> = 32)		Apixaban 10 mg (<i>n</i> = 29)		Apixaban 20 mg (<i>n</i> = 32)		Placebo (<i>n</i> = 29)	
	<i>n</i> (%)	95% CI	<i>n</i> (%)	95% CI	<i>n</i> (%)	95% CI	<i>n</i> (%)	95% CI
Major bleeding	0	0.0–11	0	0.0–12	2 (6.3)	0.8–21	1 (3.4)	0.1–18
CRNM bleeding	1 (3.1)	0.1–16	1 (3.4)	0.1–18	2 (6.3)	0.8–21	0	0.0–12
Major and CRNM bleeding	1 (3.1)	0.1–16	1 (3.4)	0.1–18	4 (12.5)	3.5–29	1 (3.4)	0.1–18
DVT ± PE	0	0.0–11	0	0.0–12	0	0.0–11	3 (10.3)	2.2–27
Grade ≥ 3 AEs*	2 (6.3)	0.8–21	0	0.0–12	1 (3.1)†	0.1–16	0	0.0–12
All	3 (9.4)	2.0–25	1 (3.4)	0.1–18	4 (12.5)	3.5–29	4 (13.8)	3.9–32

AE, adverse event; CI, confidence interval; CRNM, clinically relevant non-major; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism.
*Considered to be related to study drug. †Adjudicated as a major bleed.

Apixaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in High-Risk Ambulatory Cancer Patients: A Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial

AVERT Study

- Clinical Trial: NCT02048865, ongoing study
- **Objective**
 - To evaluate the safety and effectiveness of apixaban versus placebo for the prophylaxis of VTE in high risk ambulatory cancer patients.
- **Design**
 - A Phase 2, double blind, randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of apixaban (2.5 mg BID) , as compared to placebo, in prevention of VTE in high-risk ambulatory cancer patients.
 - N= 574 (estimated)
 - Estimated study completion date: June 2017

Efficacy and Safety of Rivaroxaban Prophylaxis Compared With Placebo in Ambulatory Cancer Patients Initiating Systemic Cancer Therapy and at High Risk for Venous Thromboembolism

CASSINI Study

Objective

- to demonstrate that rivaroxaban is superior to placebo for reducing the risk of VTE in ambulatory adult participants with various cancer types receiving systemic cancer therapy **who are at high risk** of developing a VTE.

Design

- A Phase 3b, double blind, randomized clinical trial to demonstrate the superiority of rivaroxaban (10 mg od) as compared to placebo, in prevention of VTE in high-risk ambulatory cancer patients.
- N= 700 (estimated)
- Estimated study completion date: March 2017

THRO

9th

& HE

TASIS



International Conference on

**THROMBOSIS
& HEMOSTASIS
ISSUES IN CANCER**

April 13-15, 2018

Bergamo, Italy

icthic.com