



ORDINE PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGI E
DEGLI ODONTOIATRI DI VENEZIA

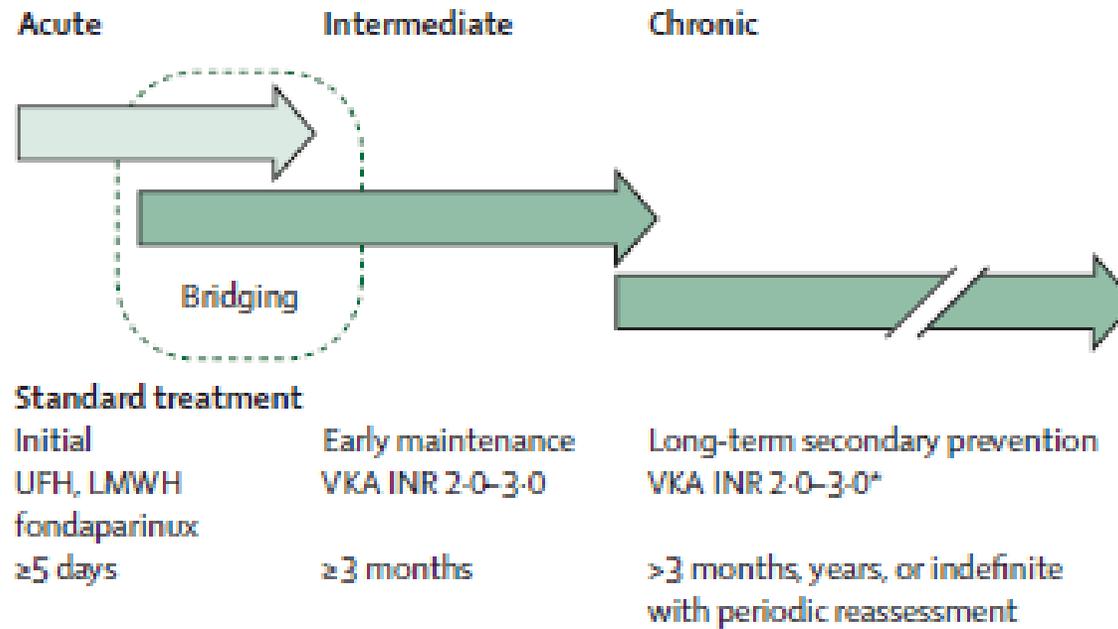
CONVEGNO:

***“GESTIONE DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA
ALLA LUCE DELLE NUOVE MOLECOLE DISPONIBILI (T.A.O. 2.0)”***

Indicazioni nella TVP e TEP e schemi di terapia secondo le principali linee-guida

Dr C. Bortoluzzi UOC medicina interna oc venezia

TRATTAMENTO TEV



New potential treatment schemes with the novel oral anticoagulant drugs

A



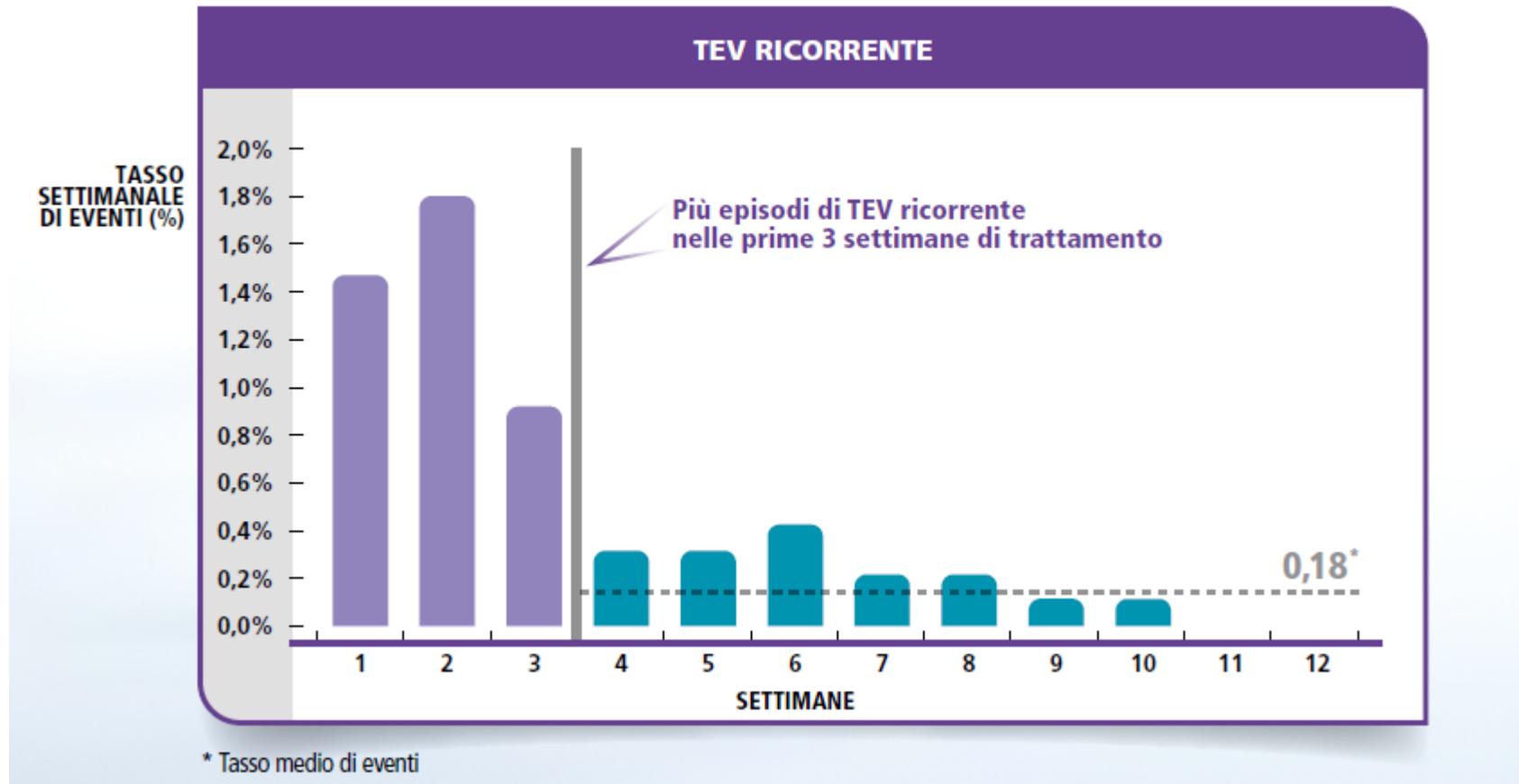
B



PRIMA FASE DEL TRATTAMENTO

- STABILIZZAZIONE DEL TROMBO
- BLOCCARE LA PROGRESSIONE DEL TROMBO
- PREVENIRE LE RECIDIVE PRECOCI
- PERMETTERE EVENTUALE EMBRICAZIONE DI WARFARIN

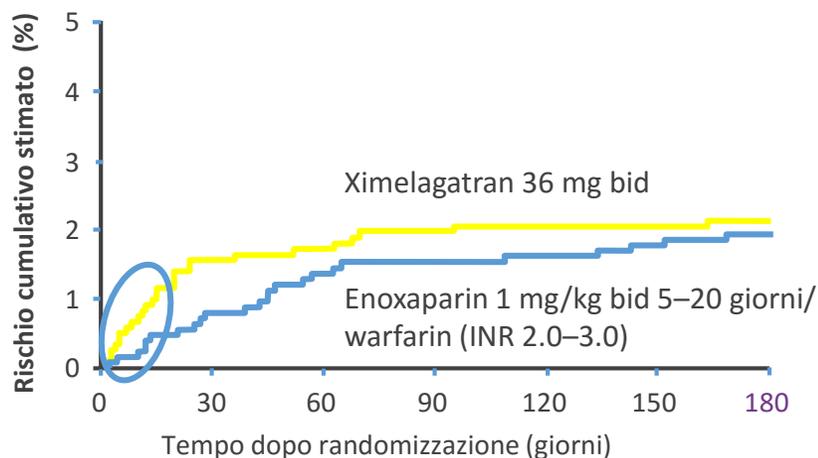
Alta incidenza di recidive nelle prime 3 settimane



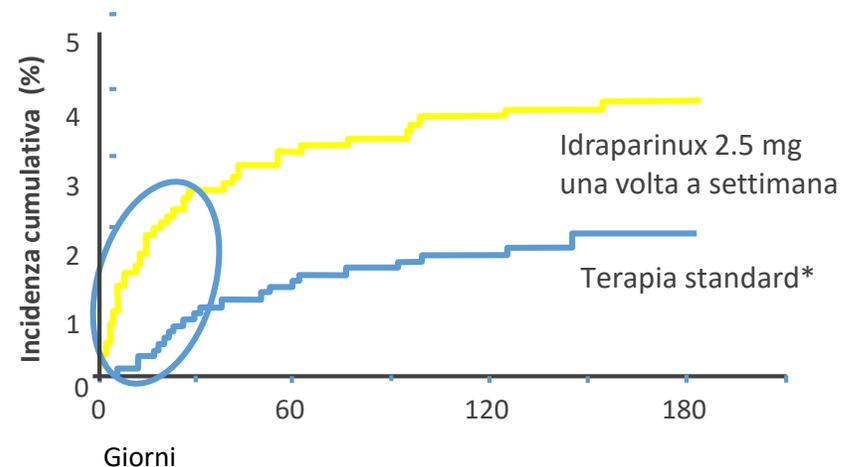
Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical Risk Factors and Timing of Recurrent Venous Thromboembolism During the Initial 3 Months of Anticoagulant Therapy. Arch Intern Med. 2000 Dec 11-25;160(22):3431-6.

Recidive precoci nelle prime 3 settimane: l'esperienza degli altri studi

Evidenza di precoce TEV ricorrente nello studio THRIVE con Ximelagatran¹



Evidenza di precoce TEV ricorrente nello studio Van Gogh EP con Idraparinux²



◆ La precoce separazione delle curve indica la necessità di intensificare il trattamento anticoagulante nella fase acuta

*Eparina seguita da una dose regolata di VKA entrambe per 3 or 6 mesi

1. Fiessinger J-N et al. *JAMA* 2005

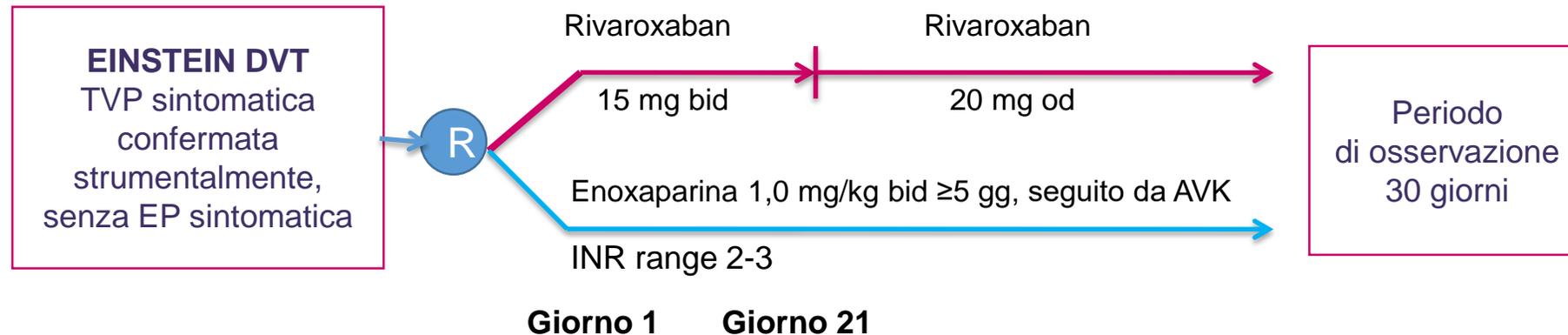
2. The van Gogh Investigators. *N Engl J Med* 2007

Clinical trials on the treatment of VTE with NOA

ACUTE	LONG TERM	EXTENDED
	Dabigatran (RECOVER) Edoxaban (HOKUSAI)	Dabigatran (REMEDY) Dabigatran (RESONATE)
Rivaroxaban (EINSTEIN DVT) Rivaroxaban (EINSTEIN PE) Apixaban (AMPLIFY)		Rivaroxaban (EINSTEIN Extension) Apixaban (AMPLIFY Extension)

EINSTEIN DVT: disegno dello studio

- Studio randomizzato, in aperto, di non-inferiorità
- Periodo di trattamento: 3, 6 o 12 mesi



AVK, antagonisti della vitamina K; EP, embolia polmonare; TVP, trombosi venosa profonda.

EINSTEIN DVT: criteri di esclusione

- EBPM, fondaparinux o eparina non frazionata a dosi terapeutiche per >48 ore prima della randomizzazione.
- >1 somministrazione di AVK.
- Trombectomia, filtro cavale o trombolisi.
- Controindicazioni a enoxaparina, warfarin o acenocumarolo.
- Altre indicazioni per AVK.
- Clearance della creatinina <30 ml/min.
- Patologia epatica clinicamente significativa o ALT >3 volte il limite superiore di normalità.
- Endocardite batterica.
- Sanguinamento in atto o alto rischio di sanguinamento che controindica la terapia anticoagulante.
- Età fertile senza misure di contraccezione appropriate, gravidanza o allattamento.
- Uso concomitante di potenti inibitori o induttori del CYP3A4.
- Aspettativa di vita <3 mesi.

ALT, alanino aminotransferasi; AVK, antagonisti della vitamina K; EBPM, eparine a basso peso molecolare.

Risultati: popolazione dello studio

Caratteristiche	Rivaroxaban (N = 1731)	Terapia standard (N = 1718)
Età media, anni	55,8 ± 16,4	56,4 ± 16,3
Sesso maschile, n. (%)	993 (57,4)	967 (56,3)
Peso corporeo, n. (%)		
≤50 kg	37 (2,1)	49 (2,9)
>50-<100 kg	1443 (83,4)	1422 (82,8)
Clearance creatinina, n. (%)		
<30 ml/min	6 (0,3)	9 (0,5)
30-49 ml/min	115 (6,6)	120 (7,0)
50-79 ml/min	393 (22,7)	399 (23,2)
≥80 ml/min	1193 (68,9)	1170 (68,1)
Giorni dall'insorgenza dei sintomi alla randomizzazione, mediana	5,0	5,0
TVP idiopatica	1055 (60,9)	1083 (63,0)

TVP, trombosi venosa profonda.

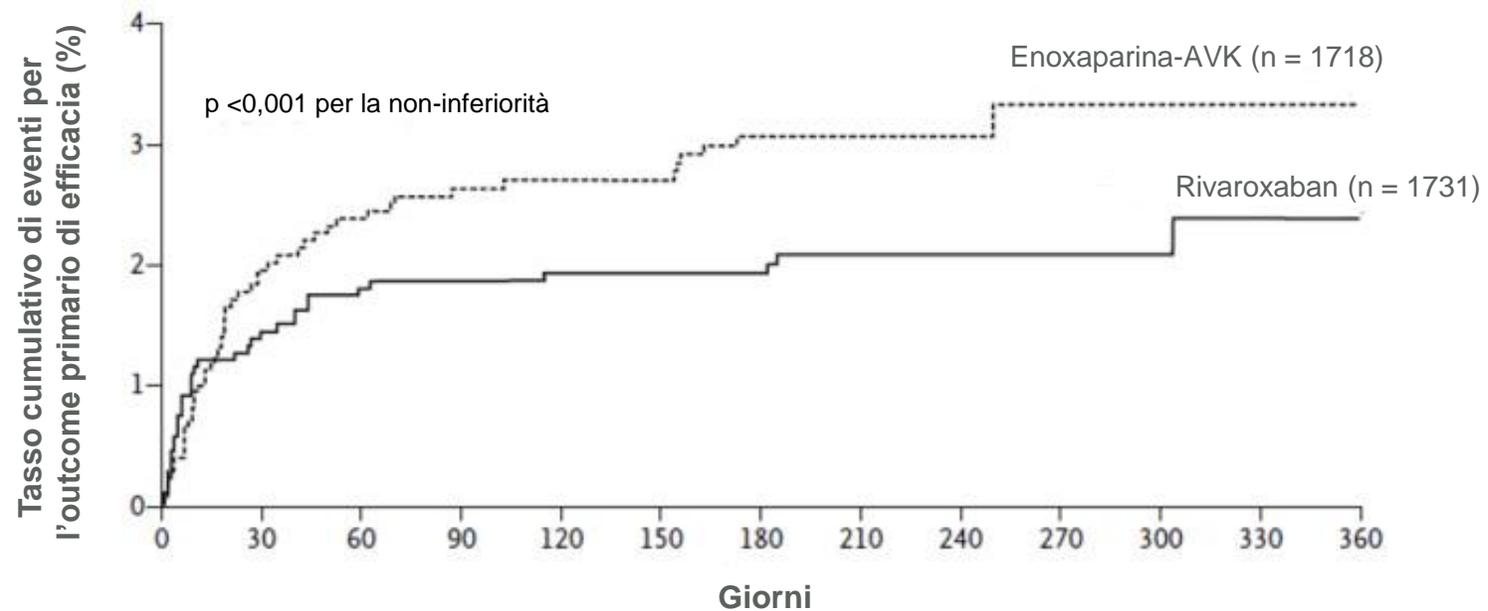
Risultati: efficacia

	Rivaroxaban (N = 1731)	Terapia standard (N = 1718)	Rischio relativo (IC 95%)	p (non-inferiorità)
Recidiva di TEV	36 (2,1)	51 (3,0)	0,68	<0,001
EP fatale	1	0	(0,44-1,04)	
Morte*	3	6		
EP non fatale	20	18		
EP più TVP	1	0		
TVP	14	28		

*L'EP fatale non può essere esclusa.

EP, embolia polmonare; TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombosi venosa profonda.

Risultati: efficacia



N. a rischio

Rivaroxaban	1731	1668	1648	1621	1424	1412	1220	400	369	363	345	309	266
Enoxaparina-AVK	1718	1616	1581	1553	1368	1358	1186	380	362	337	325	297	264

AVK, antagonisti della vitamina K.

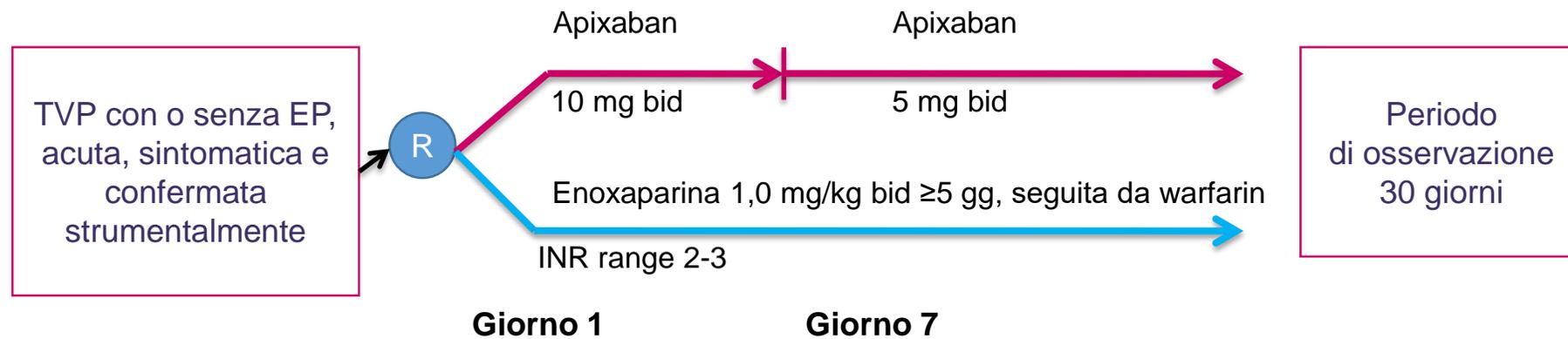
Risultati: altri outcome

	Rivaroxaban (N = 2419)	Terapia standard (N = 2413)	Rischio relativo (IC 95%)	p
Beneficio clinico netto (recidiva di TEV o sanguinamento maggiore), n. (%)	51 (2,9)	73 (4,2)	0,67 (0,47-0,95)	0,03
Morte	38 (2,2)	49 (2,9)	0,67 (0,44-1,02)	0,06
Eventi avversi seri durante il trattamento	201 (12,0)	233 (13,6)	–	

TEV, tromboembolismo venoso.

AMPLIFY: disegno dello studio

- Studio randomizzato, in doppio cieco, di non-inferiorità
- Periodo di trattamento: 6 mesi



EP, embolia polmonare; TVP, trombosi venosa profonda.

AMPLIFY: criteri di esclusione

- Controindicazioni a enoxaparina o warfarin.
- Neoplasia e pianificazione di terapia a lungo termine con EBPM.
- TVP o EP secondarie, in assenza di fattori di rischio persistenti.
- Terapia anticoagulante pianificata per <6 mesi.
- Altra indicazione a terapia anticoagulante, doppia antiaggregazione o ASA >165 mg/die.
- Terapia con EBPM, fondaparinux o eparina non frazionata >48 ore prima della randomizzazione o più di una somministrazione di warfarin.
- Emoglobina <9 mg/dl, conta piastrinica <100.000/mm³, creatinina sierica >2,5 mg/dl (220 µmol/l), clearance calcolata della creatinina <25 ml/min.
- AST o ALT >2 volte il limite superiore o bilirubina totale >1,5 volte il limite superiore di normalità.
- Sanguinamento manifesto o condizioni a rischio per sanguinamento maggiore.
- Età fertile senza contraccezione appropriata, gravidanza o allattamento.
- Uso concomitante di potenti inibitori del CYP450 3A4.
- Aspettativa di vita <6 mesi.

ASA, acido acetilsalicilico; ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi;
EBPM, eparine a basso peso molecolare, EP, embolia polmonare; TVP, trombosi venosa profonda.

Risultati: popolazione dello studio

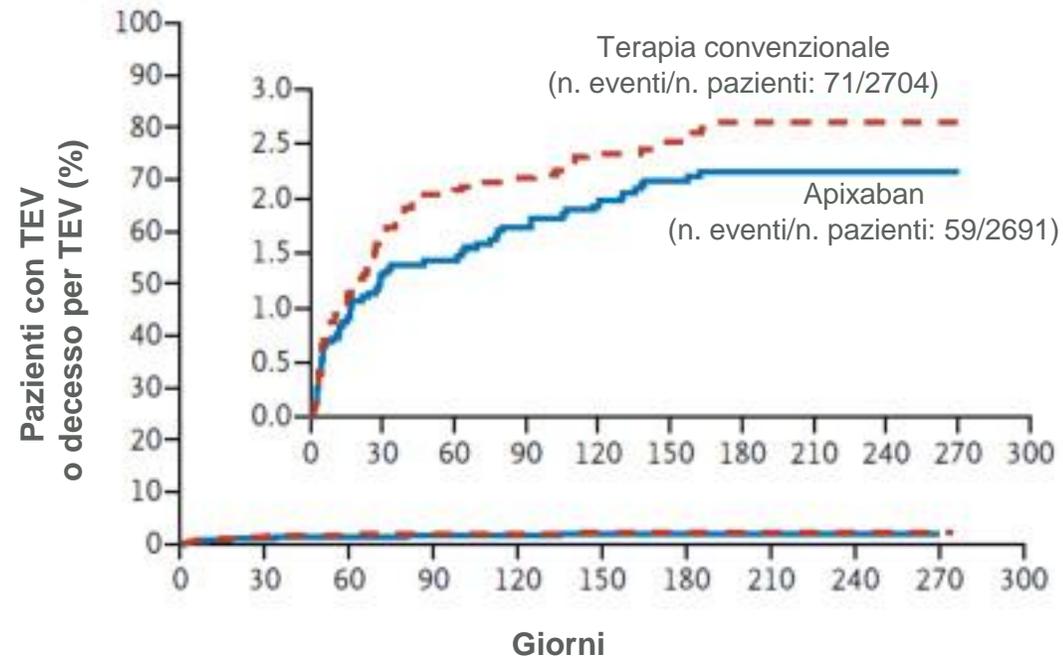
Caratteristiche	Apixaban (N = 2691)	Terapia convenzionale (N = 2704)
Età media, anni	57,2 ± 16,0	56,7 ± 16,0
Sesso maschile, n. (%)	1569 (58,3)	1598 (59,1)
Peso corporeo, n. (%)		
≤60 kg	231 (8,6)	245 (9,1)
>60-<100 kg	1932 (71,8)	1936 (71,6)
Clearance creatinina, n. (%)		
≤30 ml/min	14 (0,5)	15 (0,6)
>30-≤50 ml/min	161 (6,0)	148 (5,5)
>50-≤80 ml/min	549 (20,4)	544 (20,1)
>80 ml/min	1721 (64,0)	1757 (65,0)
Diagnosi iniziale EP, n. (%)	930 (34,5)	906 (33,5)
TEV idiopatico	2416 (89,8)	2429 (89,8)

EP, embolia polmonare; TEV, tromboembolismo venoso.

Risultati: terapia anticoagulante

Caratteristiche	Apixaban (N = 2691)	Terapia convenzionale (N = 2704)
Giorni dall'insorgenza dei sintomi alla randomizzazione, mediana	5,0	5,0
Terapia pre-randomizzazione, n. (%)		
1 giorno	1487 (55,2)	1467 (54,2)
2 giorni	818 (30,4)	824 (30,5)
>2 giorni	22 (0,8)	77 (2,8)

Risultati: efficacia



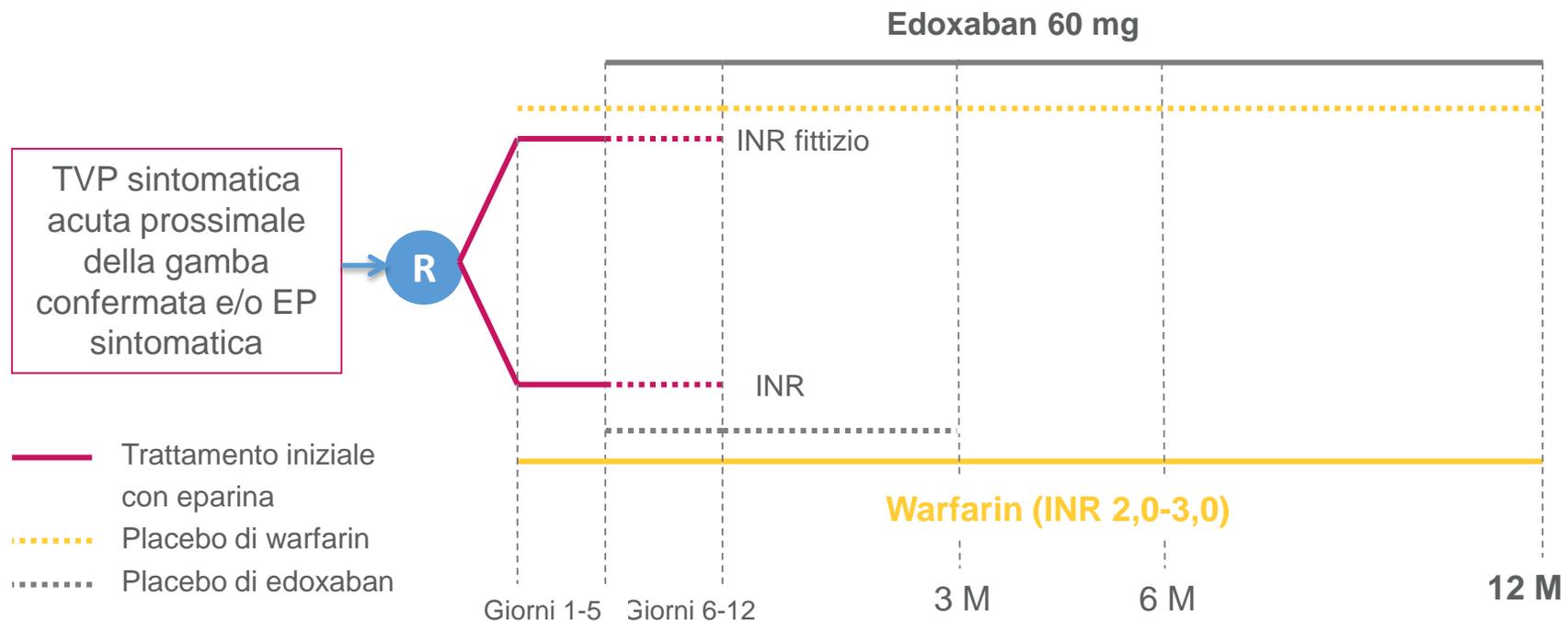
N. a rischio

Apixaban	2691	2606	2586	2563	2541	2523	62	4	1	0	0
Terapia convenzionale	2704	2609	2585	2555	2543	2533	43	3	1	1	0

TEV, tromboembolismo venoso.

HOKUSAI VTE: disegno dello studio

- Studio randomizzato e in doppio cieco, di valutazione di outcome clinici



EP, embolia polmonare;
TVP, trombosi venosa profonda.

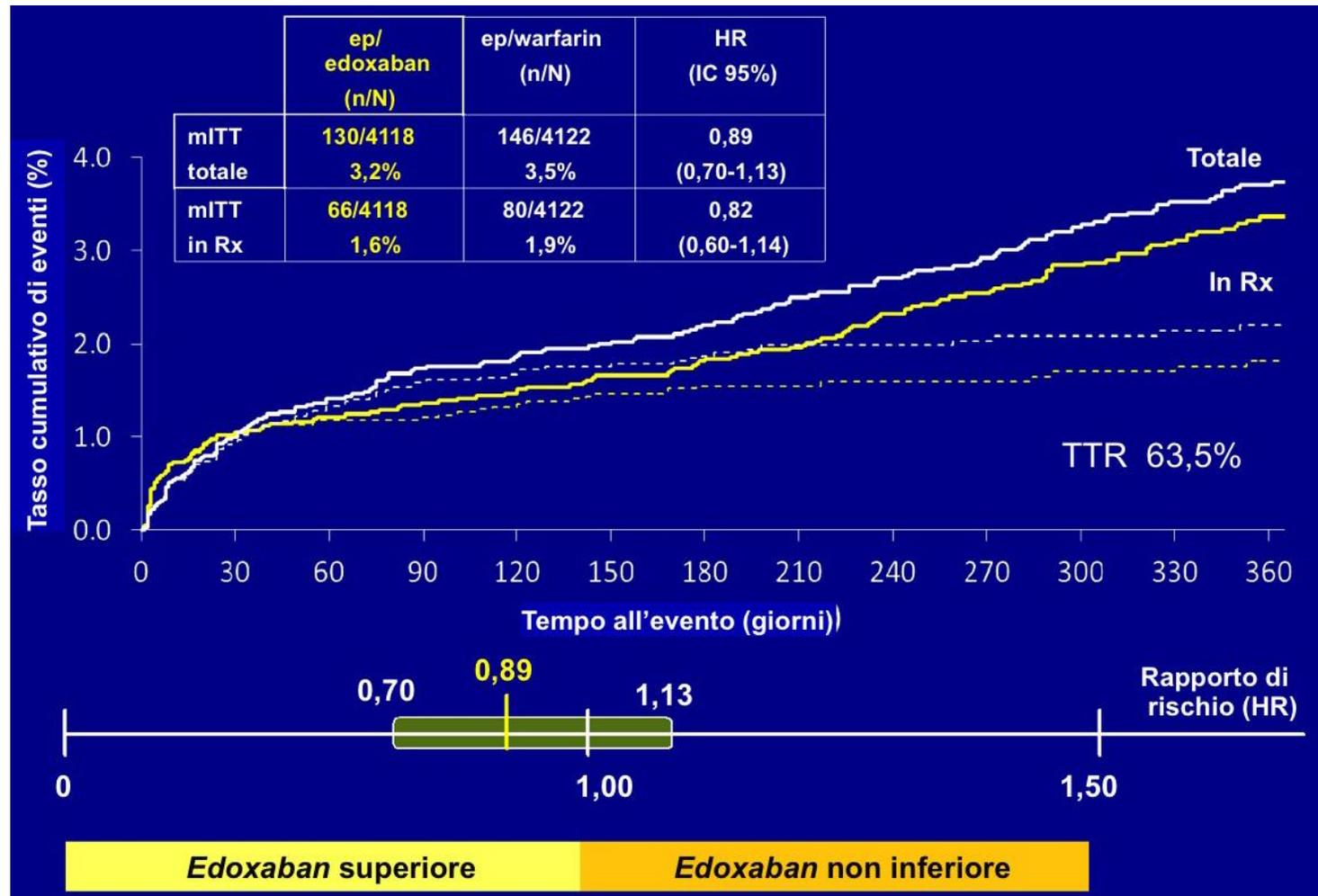
Trattamento per 12 mesi o più breve. I dati di sicurezza ed efficacia dovranno essere raccolti durante l'intero periodo di studio di 12 mesi.

HOKUSAI VTE: Caratteristiche basali

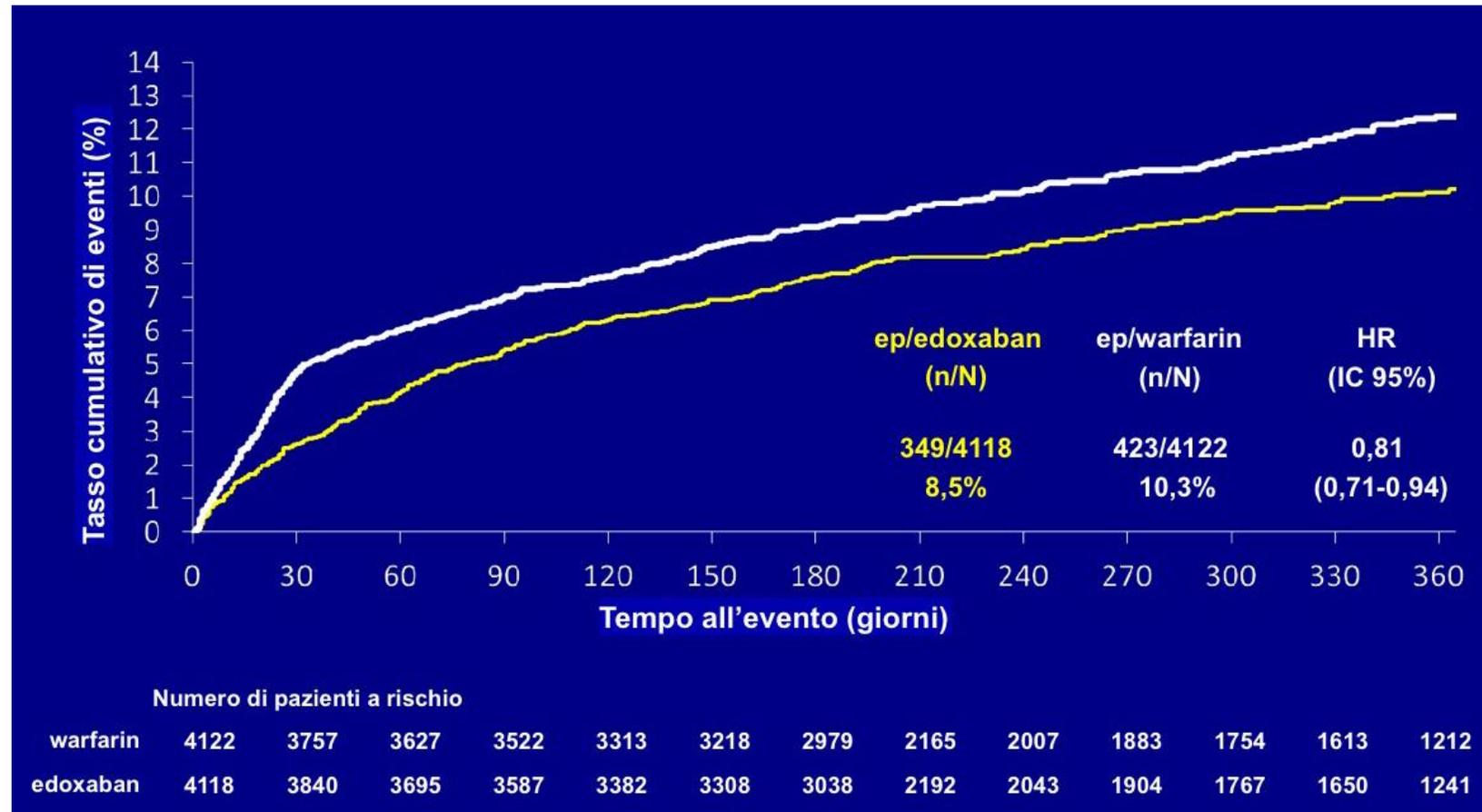
Caratteristiche	Edoxaban (N = 4118)	Warfarin (N = 4122)
Età media, anni (DS)	56 (16)	56 (16)
Sesso maschile, n. (%)	2360 (57)	2356 (57)
Diagnosi qualificante, n. (%)		
TVP	2468 (60)	2453 (60)
EP	1650 (40)	1669 (40)
Presentazione clinica e fattori di rischio, n. (%)		
Senza causa scatenante	2713 (66)	2697 (65)
Tumori	378 (9)	393 (10)
Precedente TEV	784 (19)	736 (18)
Dose di 30 mg (ad es. se ≤60 kg, CrCl ≥30 ≤50 ml/min), n. (%)	733 (18)	719 (17)

EP, embolia polmonare; TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombosi venosa profonda.

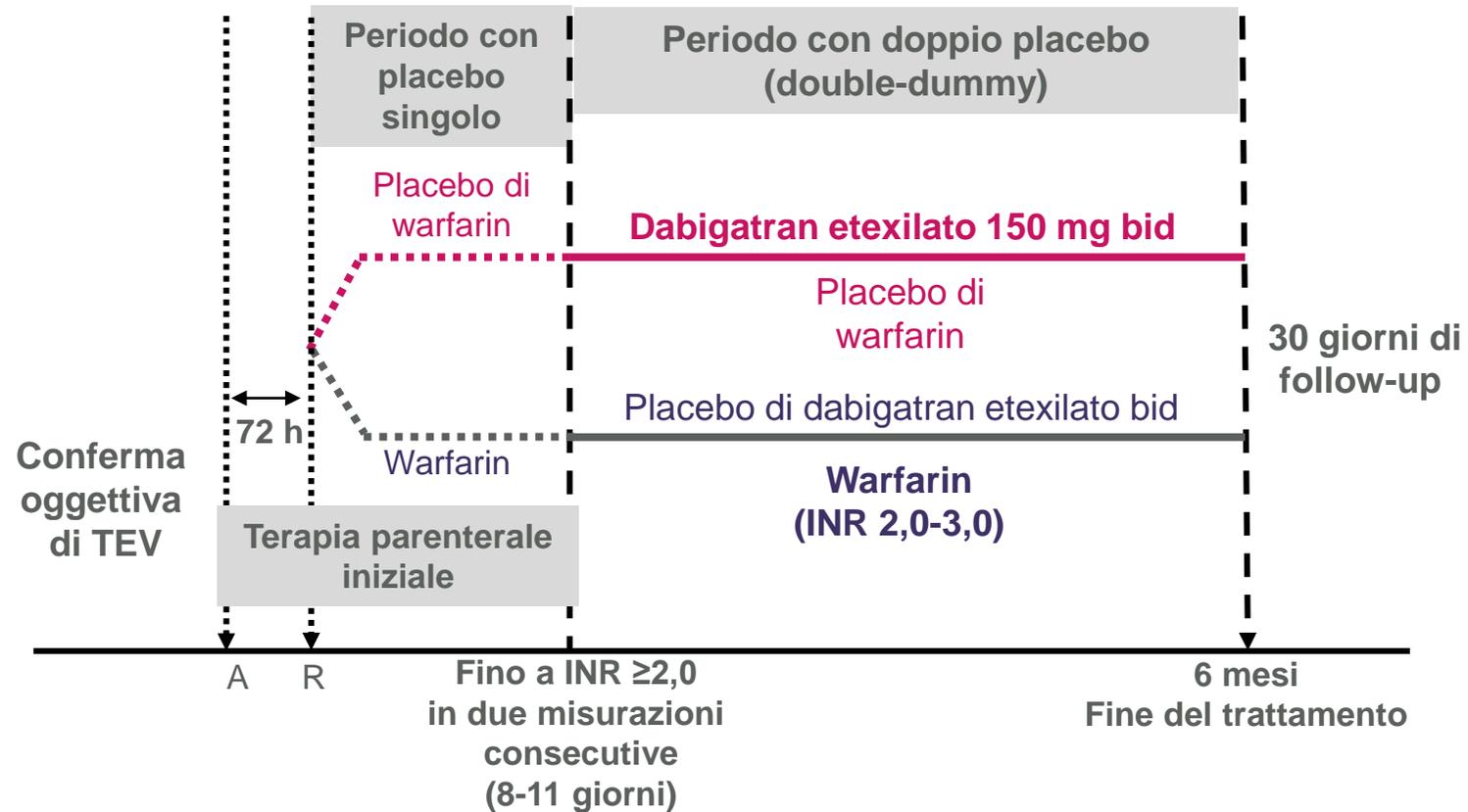
Risultati: outcome primario di efficacia



Risultati: outcome principale di sicurezza



RE-COVER: disegno dello studio



A, arruolamento; R, randomizzazione

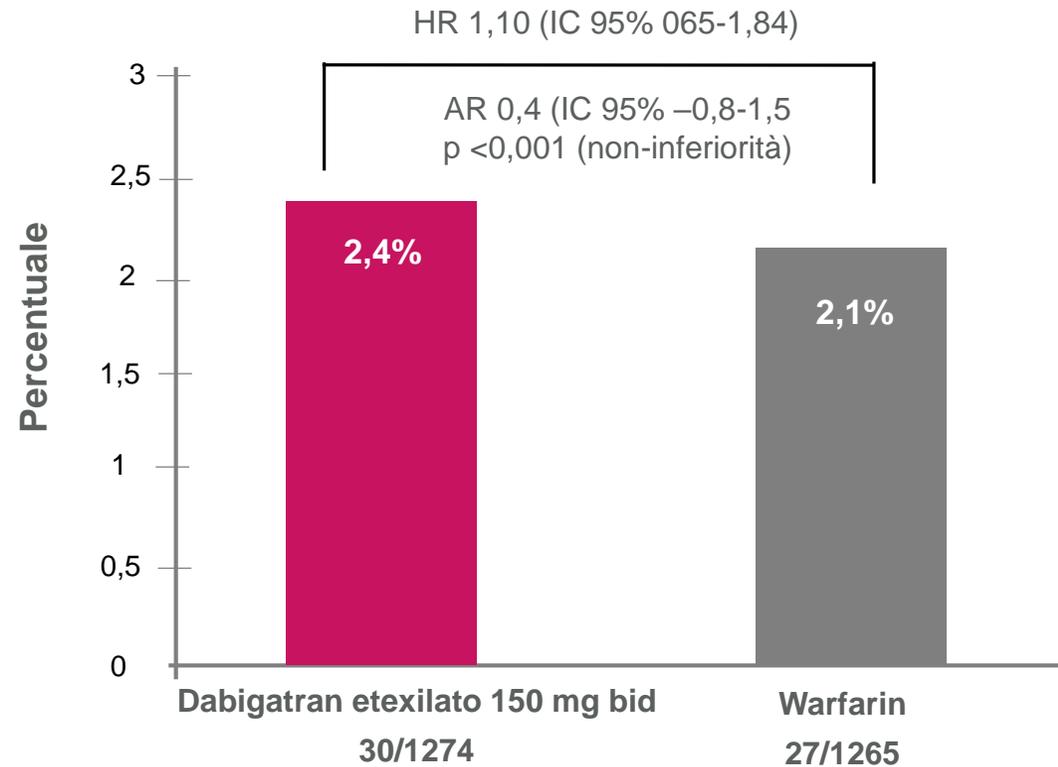
RE-COVER: caratteristiche basali (1)

Caratteristica	Dabigatran etexilato 150 mg bid	Warfarin
Età media (anni)	55,0 ± 15,8	54,4 ± 16,2
Donne (%)	535 (42,0)	520 (41,1)
Razza (%)		
Bianca	1212 (95,2)	1195 (94,4)
Nera	36 (2,8)	31 (2,4)
Asiatica	25 (2,0)	40 (3,2)
Peso medio (kg)	85,5 ± 19,2	84,2 ± 18,3
Indice di massa corporea medio	28,9 ± 5,7	28,4 ± 5,5
Clearance della creatinina media (ml/min)	105,8 ± 40,7	104,4 ± 39,9
Tipo di evento indice (%)		
Solo TVP	880 (69,1)	869 (68,6)
Solo EP	270 (21,2)	271 (21,4)
TVP + EP	121 (9,5)	124 (9,8)
Non TVP né EP	2 (0,2)	2 (0,2)
Tumori (%)	64 (5,0)	57 (4,5)
Precedente TEV (%)	327 (25,7)	322 (25,4)

EP, embolia polmonare; TVP, trombosi venosa profonda.

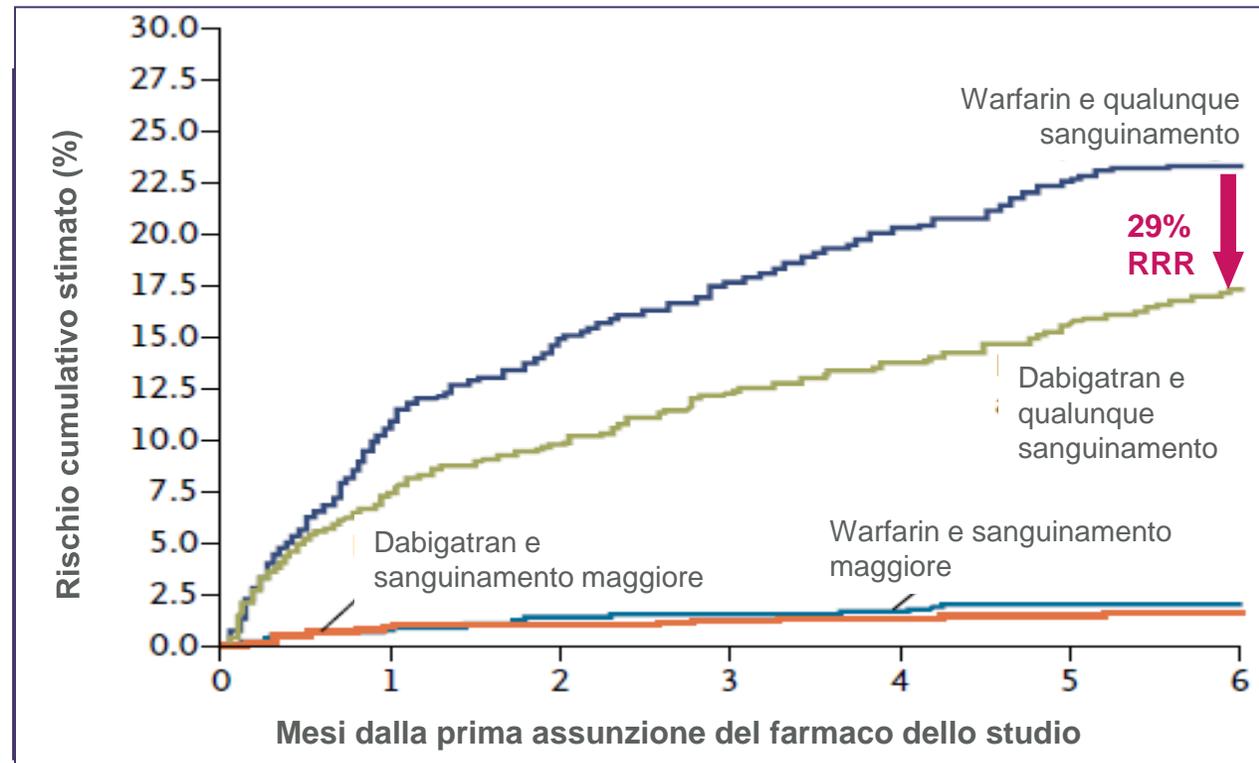
Risultati: outcome di efficacia

Non-inferiore nel TEV e nella morte correlata a TEV



Risultati: outcome di sicurezza

Rischio cumulativo di primo sanguinamento maggiore e di qualunque sanguinamento



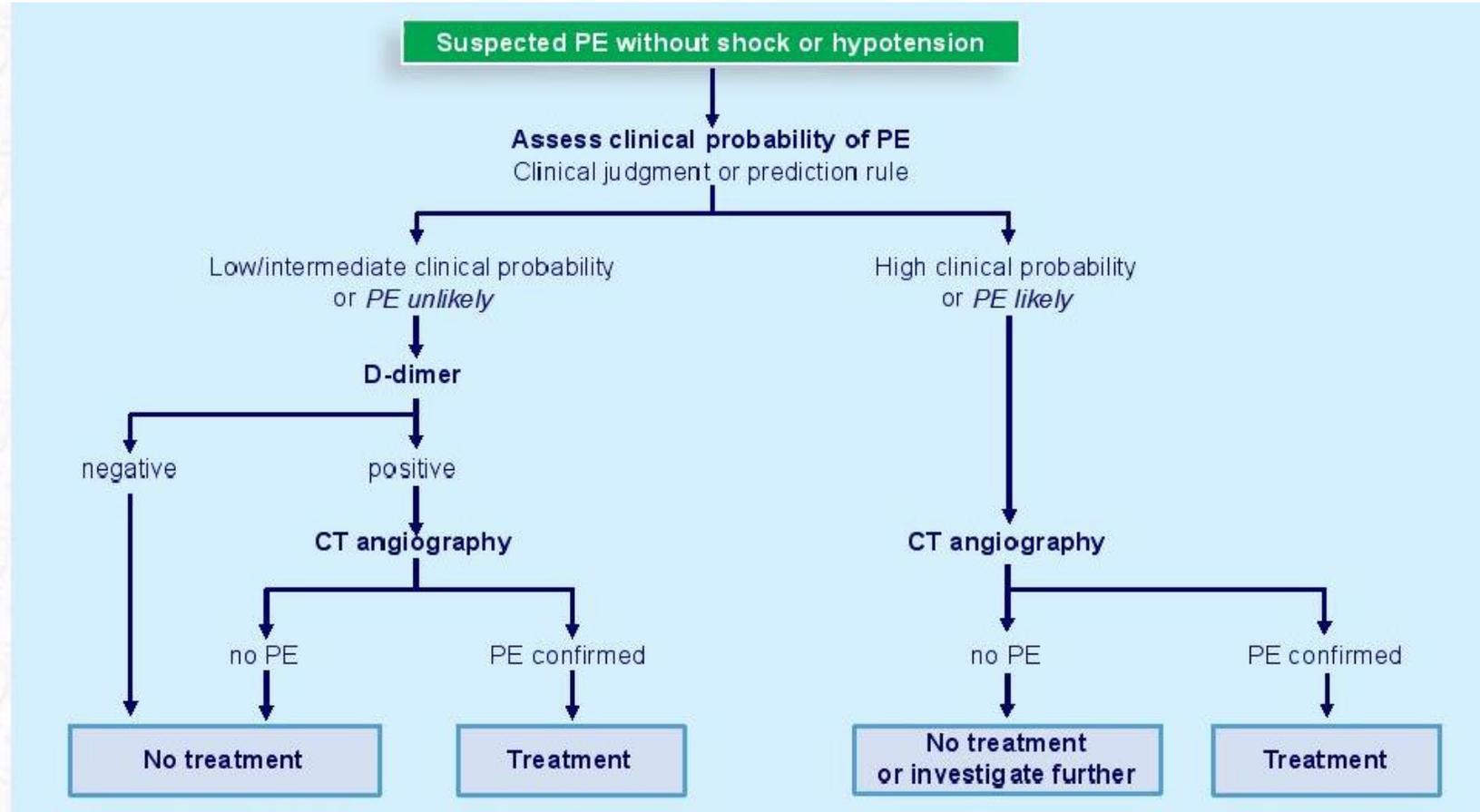
Il rapporto di rischio (HR) per un qualunque sanguinamento a 6 mesi è risultato pari a 0,71 (IC 95% 0,59-0,85) a favore di dabigatran ($p = 0,0002$).

NAO : indicazioni e dosaggi

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Thromboprophylaxis in orthopaedics	2.5 mg /12 h (12–24 postop)	10 mg/24 h (6–10 h postop)	220 mg/24 h* (1–4 h postop)
Stroke prevention in atrial fibrillation	5 mg/12 h	20 mg/24 h	110–150 mg/12 h*
VTE treatment			
1st week	10 mg/12 h	15 mg/12 h (3 w)	150 mg/12 h
6 months	5 mg/12 h	20 mg/24 h	
6°-12° month	2.5 – 5 mg/12h	20 mg/24 h	
Only some of the indications and the dosage proposed in this table have already been approved by the EMA and also they can vary between countries (see text). * Dosage adjustments may be needed in some situations (see text). Postop: postoperative, h: hours, w: weeks; VTE: venous thromboembolism.			

	Dosaggio standard	IR Lieve 50-80 ml/min	IR Moderata 49-30 ml/min	IR Grave 29-15 ml/min	IR Severa <15 ml/min
<i>Profilassi TEV</i>					
<i>Dabigatran</i>	150 mg/die o 220 mg/die	150 mg/die o 220 mg/die	150 mg/die o 220 mg/die	controindicato	controindicato
<i>Rivaroxaban</i>	10 mg/die	10 mg/die	10 mg/die	10 mg/die	controindicato
<i>Apixaban</i>	2,5 x 2/die	2,5 x 2/die	2,5 x 2/die	2,5 x 2/die	controindicato
<i>Trattamento del TEV</i>					
<i>Dabigatran</i>	150 mg x2/die	150 mg x2/die	150 mg x2/die	controindicato	controindicato
<i>Rivaroxaban</i>	15 mg x 2/die per 3 sett poi 20 mg/die	15 mg x 2/die per 3 sett poi 20 mg/die	15 mg x 2/die per 3 sett poi 20 mg/die	15 mg x 2/die per 3 sett poi 20 mg/die	controindicato
<i>Apixaban</i>	10 mg x 2 volte/die per 1 sett. poi 5 mg x 2/die	10 mg x 2 volte/die per 1 sett. poi 5 mg x 2/die	10 mg x 2 volte/die per 1 sett. poi 5 mg x 2/die	10 mg x 2 volte/die per 1 sett. poi 5 mg x 2/die	controindicato
<i>FANV</i>					
<i>Dabigatran</i>	150 mg o 110 mg x 2 volte/die	150 mg o 110 mg x 2 volte/die	150 mg o 110 mg x 2 volte/die	controindicato	controindicato
<i>Rivaroxaban</i>	20 mg/die	20 mg/die	15 mg/die	15 mg/die	controindicato
<i>Apixaban</i>	5 mg x 2 volte/die	5 mg x 2 volte/die	2,5 mg x 2 volte/die se IR associata a età > 80 anni o peso < 60 Kg	2,5 mg x 2 volte/die se IR associata a età > 80 anni o peso < 60 Kg	controindicato

Diagnostic algorithm: not high-risk PE

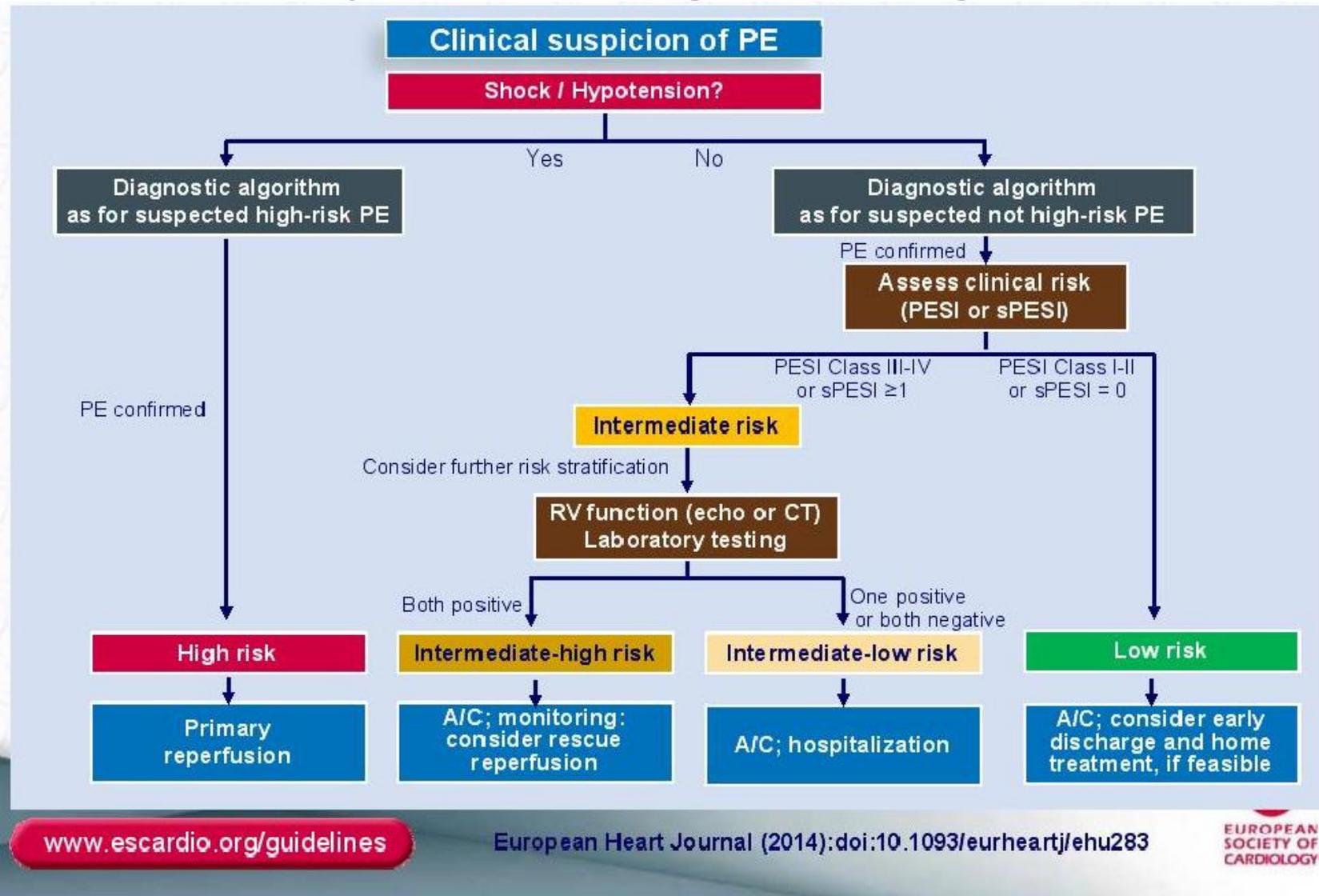


Classification of early mortality risk

Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI Class III-V or sPESI ≥ 1	Signs of RV dysfunction on an imaging test	Cardiac laboratory biomarkers
High		+	(+)	+	(+)
Intermediate	Intermediate-high	-	+	Both positive	
	Intermediate-low	-	+	Either one (or none) positive	
Low		-	-	Assessment optional; if assessed, both negative	



Risk-adjusted management algorithm



LG ESC 2014

trattamento in acuto in paz non in shock – NAO

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
PE without shock or hypotension (intermediate-or low-risk)^d			
As an alternative to the combination of parenteral anticoagulation with a VKA, anticoagulation with rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily) is recommended.	I	B	296
As an alternative to the combination of parenteral anticoagulation with a VKA, anticoagulation with apixaban (10 mg twice daily for 7 days, followed by 5 mg twice daily) is recommended.	I	B	297
As an alternative to VKA treatment, administration of dabigatran (150 mg twice daily, or 110 mg twice daily for patients ≥ 80 years of age or those under concomitant verapamil treatment) is recommended following acute-phase parenteral anticoagulation.	I	B ^c	293, 294
As an alternative to VKA treatment, administration of edoxaban* is recommended following acute-phase parenteral anticoagulation.	I	B	298

Rivaroxaban, e i NAO sono possibili alternative alla terapia standard
- raccomandazione **IB**

LG ESC 2014

trattamento in acuto in paz non in shock

Early discharge and home treatment			
Patients with acute low-risk PE should be <u>considered for early discharge</u> and continuation of treatment at home if proper outpatient care and anticoagulant treatment can be provided.	Ila	B	217, 237, 347, 349

Raccomandazione sulla
dimissione precoce

