



La storia siamo noi...
F. De Gregori

Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease

Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2001;119:176S

- ✓ *Si raccomanda di trattare in fase acuta i pazienti con TVP/ EP con eparina a basso pm, eparina standard ev, oppure eparina standard sc a dosi aggiustate (grado 1A)*
- ✓ *Se si utilizza eparina standard i dosaggi devono essere personalizzati in modo da ottenere un APTT che corrisponda ad una eparinemia di 0.3-0.6 IU/ml (grado 1C+)*

Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease

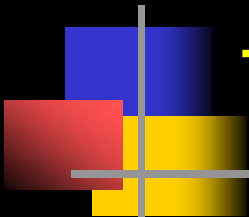
Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2001;119:176S

- ✓ *Si raccomanda l'uso di LMWH rispetto all'eparina standard (grado 2B)*
- ✓ *Si raccomanda di **continuare il trattamento eparinico per almeno 5 giorni (10 se EP massiva o TVP iliacofemorale massiva) embricato al dicumarolico (grado 1 A)***
- ✓ *Trombolisi: individualizzata, in genere per pazienti con EP emodinamicamente instabile o TVP iliacofemorale massiva **e** basso rischio emorragico*



Aspetti pratici di terapia del Tromboembolismo Venoso

- ✓ (Bolo UFH 5000 UI)
- ✓ Clexane 100 UI/kg (0.1 ml/10kg) ogni 12 ore, oppure 150 UI/kg una volta al giorno
- ✓ Associare subito Coumadin, 1 cp/die
- ✓ Continuare LMWH per almeno 5 giorni
- ✓ STOP LMWH se INR >2 per 2 gg consecutivi



Coumadin o eparina per la TVP?

- ✓ Review di 7 trial randomizzati (illustrati solo quelli di categoria I)
- ✓ Ricorrenza di TVP/emorragie
- ✓ LMWH leggermente più efficaci, ma senza raggiungere la significatività (OR 0.7)
- ✓ LMWH leggermente più sicure, ma senza significatività (OR 0.8)
- ✓ Uguale mortalità



Ma...

- ✓ Valutati solo 3-6 mesi di cura
- ✓ Non vi sono evidenze conclusive sul fatto che le LMWH siano altrettanto efficaci di TAO
- ✓ LMWH hanno un miglior profilo di sicurezza
- ✓ La TAO è ancora il trattamento di scelta
- ✓ LMWH possono probabilmente essere una alternativa sicura in pazienti selezionati



Profilassi secondaria della TVP in paz. neoplastici

- ✓ 146 paz. **neoplastici** con TVP randomizzati per warfarin vs enoxaparina 1.5 mg/kg/die per 3 mesi. Outcome: emorragia maggiore o TVP recidiva
- ✓ 10.5% eventi enoxa vs. 21% warfarin (p=NS); mortalità 22.7 vs. 11.3% (p=NS)
- ✓ Emorragie >: 7% enoxa vs. 16% warfarin
- ✓ 6 emorragie fatali warfarin (1 NTR), 0 enoxa

G Meyer et al, Arch Intern Med 2002;162:1729-1735

CLOT

AYY Lee et al, NEJM 2003;349:146-153

- ✓ 336 paz. con TVP e neoplasia randomizzati per Fragmin (200 UI/die per un mese, poi 150/die per 5 mesi) vs. warfarin

	LMWH	warfarin	HR	p
TEV ricorrente (%)	9	17	0.48	0.002
Emorragia > (%)	6	4		0.27
Mortalità	39	41		0.53

LMWH per l'embolia polmonare?

studio	EP/TVP	recidive TEV (%)	Emorragie maggiori(%)
<i>Columbus, NEJM 1997;337:657</i>			
reviparina	138/372	5.3	4.9
UFH	133/378	3.1	2.3
<i>Thésée, NEJM 1997;337:663</i>			
tinzaparina	308/308	1.6	1.9
UFH	304/304	2.0	2.6



Vi presento il druido Fondaparinux...

- ✓ Trial randomizzato aperto di confronto fra Fondaparinux, 7.5 mg (da 50 a 100kg) sc una volta al dì vs ENF per il trattamento iniziale di Embolia Polmonare
- ✓ Embricato normalmente a warfarin
- ✓ End-Point:
 - Incidenza a 3 mesi di TEV sintomatico

	fondaparinux (N=1103)	ENF (N=1110)	Δ (95% CI)
%			
TEV ricorrente*	3.8	5.0	-1.2 (-3.0-0.5)
Emorr. magg.#	1.3	1.1	0.2 (-0.7-1.1)
"rilevante" #	3.2	5.2	
Morte*	5.2	4.4	0.8 (-1.0-2.6)
Out patients (N=158)	3.2		
Cancer (N=112)	8.9	17.2	

* a fine studio

#durante trattamento



Cerco un centro di gravità
permanente...

Mettere il paziente al
centro...



La rivoluzione copernicana

- ✓ D-Dimero (metodo ELISA, VIDAS) misurato alla sospensione della TAO per TVP, uno e tre mesi dopo; follow-up di 21 mesi
- ✓ Stesso cut-off per escludere TVP (0.5 mg/L)
- ✓ Recidive nel **16.2%** dei soggetti con D-Dimero \uparrow e in 3.9% normale, **RR=2.45**
- ✓ **VPN=95.6%**
- ✓ Ma: 15% positività durante TAO, 40% dopo 1 mese da sospensione, 43% dopo 3



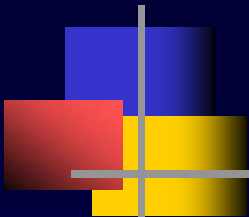
D-Dimero durante la TAO e rischio di recidiva tromboembolica

- ✓ D-Dimero (LPIA) *durante TAO* in 139 paz. con primo episodio di TVP (31 neoplastici)
- ✓ 18 recidive (8 durante TAO), in media 8.5 mesi dopo ultimo valore di D-Dimero
- ✓ Recidive 14/55 paz. (21.5 %pz/anno) >cut-off 60th centile vs. 4/84 (3.1%pz/anno) con valori normali → OR 6.62
- ✓ Valore predittivo mantenuto anche in neoplastici



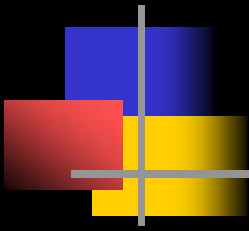
Il crepuscolo degli dei?...

- ✓ Problema clinico: se è vero che 30% dei paz. con TVP recidiva a 8 anni, come identificare quelli a maggior rischio di recidiva?
- ✓ La trombofilia ha ancora un senso?
- ✓ Studio prospettico su 599 pazienti; D-Dimero misurato dopo un mese da sospensione di TAO



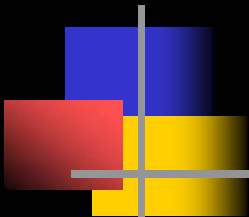
recidive (%)	DD +	DD -	p
Totali	16	5.8	<0.0001
idiopatiche	16.5	7	0.02
Causa rimuovibile	8.5	3.1	0.16
Neoplasia	34.8	16.7	0.20
Trombofilici	27.1	4.2	<0.000
Non trombofilici	12.3	6.2	0.03

- ✓ I soggetti trombofilici hanno maggior rischio di recidiva, ma distribuito non uniformemente; 3/71 soggetti negativi hanno recidivato, ma ben 16/59 di quelli positivi: **HR 8.34, P<0.0001, VPN 95.8%**
- ✓ Nessuna recidiva in carenti di AT III!
- ✓ Alto VPN anche nei non trombofilici: 12% recidive nei positivi vs 6% dei negativi (e 5/19 di queste ultime erano dovute a fattori transitori)
- ✓ Si può usare il D-Dimero per decidere se sospendere TAO?



How long,
baby how long?

Eric Clapton



Warfarin for VTE - Walking the dose tightrope

- ✓ Paz con TVP idiopatica randomizzati dopo trattamento standard con warfarin (6.5 mesi in media) a placebo o warfarin a INR 1.5-2
- ✓ Follow-up 4.3 anni, studio stoppato alla 4^a analisi ad interim con 508 paz arruolati
- ✓ End-point composito: recidiva di TEV, morte, emorragia maggiore

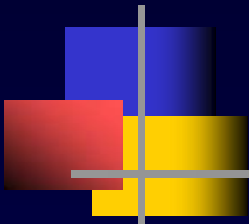
	placebo (%/anno)	warfarin (%/anno)	HR	P
TEV ricorrente	7.2	2.6	0.36	<0.001
Emorr. magg.	0.4	0.9	2.53	0.25
" min.	6.7	12.8	1.92	0.002
Morte	1.4	0.7	0.50	0.26
End-point composito	8.0	4.1	0.52	0.01

Ridker PM et al, NEJM april 10, 2003; 348



Contrordine compagni!

- ✓ Studio randomizzato, controllato, doppio cieco su 738 paz.: dopo 3 mesi di TAO per TEV *idiopatico* sono stati randomizzati per INR 2-3 o 1.5-1.9
- ✓ Follow-up 2.4 anni
- ✓ End-point: recidiva di TEV (clinica), morte, emorragie maggiori e minori



	1.5-1.9 (%/anno)	2-3 (%/anno)	HR	P
TEV ricorrente	1.9	0.7	2.8	0.03
Emorr. magg.	1.1	0.9	1.2	0.76
" totali	4.9	12.8	3.7	0.26
Morte	1.9	0.9	2.1	0.09



Mah...

	placebo	Ridker 2-3	2-3 Kearon	1.5-1.9
(%/anno)				
TEV ricorrente	7.2	2.6	0.7	1.9
Emorr. magg.	0.4	0.9	0.9	1.1
" totali	7.1	13.7	3.7	4.9
Morte	1.4	0.7	0.9	1.9



Fra i due litiganti...

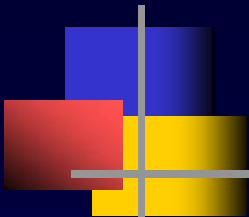
- ✓ Studio randomizzato, controllato, doppio cieco: dopo 6 mesi di TAO per un episodio di TEV paz. randomizzati per Ximelagatran 24 mgx2 per os o placebo per 18 mesi
- ✓ Follow-up clinico
- ✓ End-point:
 - TEV sintomatico ricorrente
 - Mortalità e Emorragie

	Ximelagatran (N=612)	placebo (N=611)	HR	95%CI
	%			
TEV ricorrente	2.8	12.6	0.16	0.09-0.30
Morte	1.1	1.4	0.83	0.28-2.46
End-point composito	3.9	13.3	0.23	0.14-0.39
Emorr. magg.	1.1	1.3	1.16	0.35-3.8
" totali	23.9	21.0	1.19	0.93-1.53

Ridker PM et al, NEJM april 10, 2003; 348

Ma l'embolia polmonare è più grave...

- ✓ Dati su recidive ricavati prevalentemente da popolazioni con TVP, ma EP sembrano avere più > incidenza di recidive *fatali*
- ✓ Trial randomizzato: EP → 3 mesi TAO → randomizzati per sospendere oppure per altri 3 mesi (con causa) o 9 (idiopatico)
- ✓ End-point: recidiva di EP sintomatica e confermata



E se ha il LAC?

Devo scoagularlo di più?

- ✓ Studio randomizzato, doppio cieco in paz. con APLA e pregressa trombosi randomizzati per INR 2-3 o 3-4
- ✓ Inclusione: LAC+ e/o ACA IgG+ a titolo medio o alto
- ✓ Follow-up: 2.7 anni
- ✓ End-points: trombosi ricorrente/emorragie

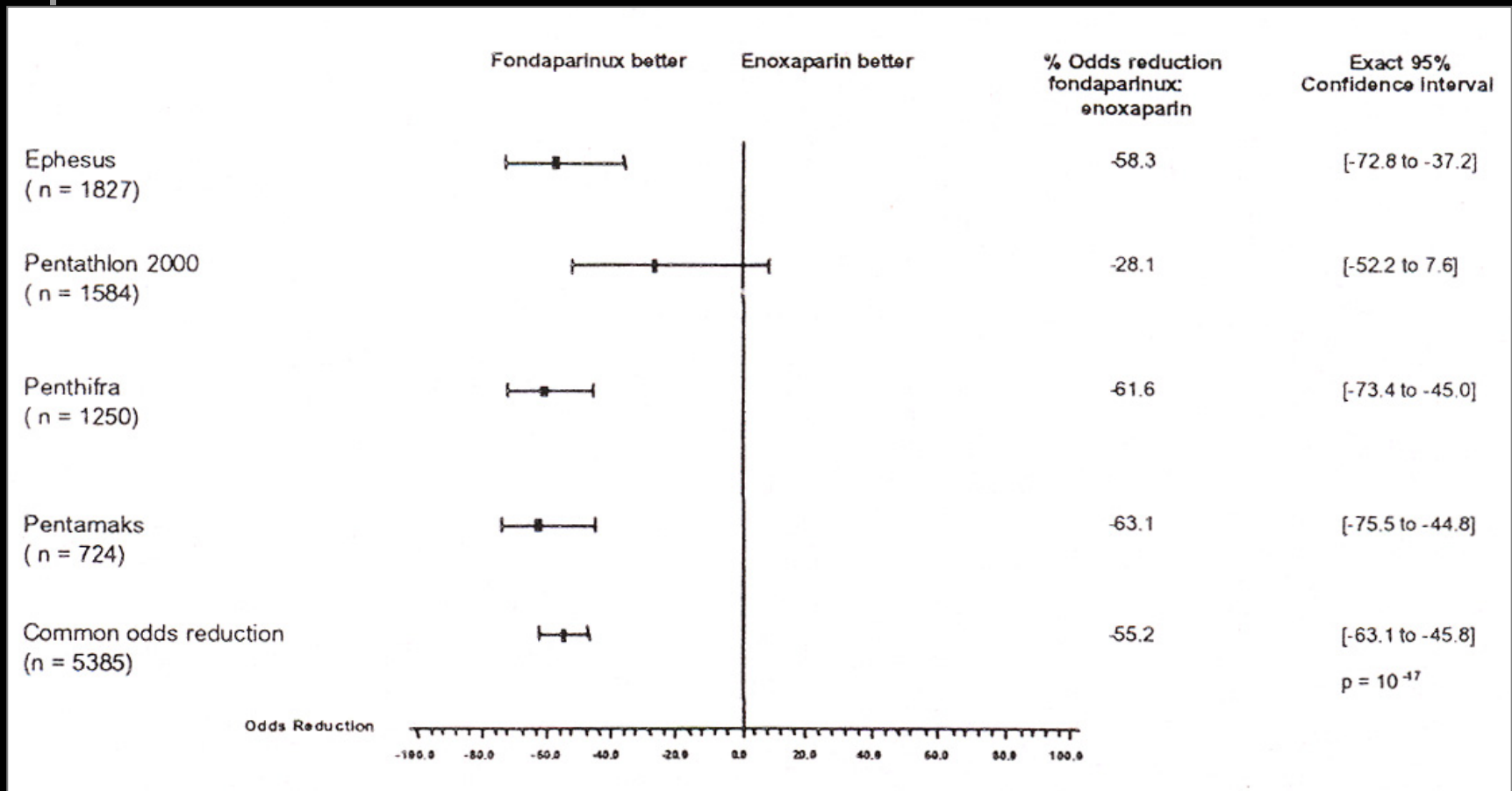
Table 2. Outcomes and Duration of Follow-up in the High-Intensity and Moderate-Intensity Warfarin Groups, According to Subgroup.*

Outcome and Subgroup	INR of 3.1–4.0			INR of 2.0–3.0			Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. of Patients	No. with Outcome	Patient-Years of Follow-up	No. of Patients	No. with Outcome	Patient-Years of Follow-up		
Recurrent thrombosis								
All patients	56	62	148	58	2	158	3.1 (0.6–15.0)	0.15
Patients with previous arterial thrombosis	14	3	35	13	1	38	3.1 (0.3–30.0)	0.30
Patients with previous venous thrombosis	42	3	113	45	1	119	2.9 (0.3–28.0)	0.34
Patients with systemic lupus erythematosus	10	2	30	16	1	52	3.5 (0.3–38.0)	0.28
Patients with lupus anticoagulant	34	4	86	36	2	100	2.1 (0.4–12.0)	0.37
Bleeding								
Any	56	14	97	58	11	126	1.9 (0.8–4.2)	0.13
Major	56	3	111	58	4	133	1.0 (0.2–4.8)	0.96

* Hazard ratios are for high-intensity as compared with moderate-intensity warfarin. INR denotes international normalized ratio, and CI confidence interval. Patients assigned to high-intensity warfarin therapy had a target INR of 3.1 to 4.0; those assigned to moderate-intensity therapy, a target INR of 2.0 to 3.0.

Fondaparinux versus Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A Meta-analysis of 4 Randomized Double-blind Studies.

AAG Turpie et al, *Arch Intern Med* 2002;162:1833-1840



Comparison of Ximelagatran with Warfarin for the Prevention of Venous Thromboembolism after Total Knee Replacement

Charles W. Francis et al, NEJM 2003;349:1703

Table 4. Efficacy and Clinical End Points.^a

Event and Study Group	Incidence		Absolute Difference (95% CI) ^g	P Value ^h	Risk Reduction (95% CI) ^h
	no./total no.	% (95% CI) [†]	%		%
Primary end point					
Total venous thromboembolism or death					
Ximelagatran, 36 mg	128/629	20.3 (17.3 to 23.7)	-7.3 (-12.0 to -2.5)	0.003	26.4 (9.9 to 39.8)
Ximelagatran, 24 mg	153/614	24.9 (21.5 to 28.5)	-2.7 (-7.6 to 2.2)	0.28	9.8 (-8.8 to 25.3)
Warfarin	168/608	27.6 (24.1 to 31.4)			
Secondary end point					
Proximal venous thromboembolism or death					
Ximelagatran, 36 mg	17/629	2.7 (1.6 to 4.3)	-1.4 (-3.5 to 0.6)	0.17	34.8 (-19.5 to 64.4)
Ximelagatran, 24 mg	15/606	2.5 (1.4 to 4.0)	-1.7 (-3.7 to 0.3)	0.10	40.3 (-12.1 to 68.2)
Warfarin	25/603	4.1 (2.7 to 6.1)			

Symptomatic events

Symptomatic venous thromboembolism or death^j

Ximelagatran, 36 mg	10/769	1.3 (0.6 to 2.4)	0.0 (-1.2 to 1.1)	0.10
Ximelagatran, 24 mg	8/757	1.1 (0.5 to 2.1)	-0.3 (-1.4 to 0.8)	0.65
Warfarin	10/759	1.3 (0.6 to 2.4)		

*“Puoi avere un po’ di **Torrone Sanguinolento** a buon prezzo, se vuoi”.*

“Come mai costa poco?” chiese Ron insospettito.

“Perché continui a perdere sangue dal naso finché non ti prosciughi; non abbiamo ancora trovato un antidoto” rispose George.

*JK Rowling
Harry Potter e l’ordine della fenice*



Profilassi della TVP

Analisi del rischio

Mezzi efficaci

Strategie di implementazione

Probabilità di TEV in assenza di profilassi (pazienti chirurgici)

Evento	Rischio (%)			
	Basso	Moderato	Elevato	Elevatissimo
TVP distale	2	10-20	20-40	40-80
TVP prox.	0.4	2-4	4-8	10-20
EP clinica	0.2	1-2	2-4	4-10
EP fatale	0.002	0.1-0.4	0.4-1	0.2-5

*Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy,
Chest 2001;119:132S-175S*



I limiti di questo approccio

- ✓ Indicazioni ineccepibili, ma difficilmente applicabili alla pratica clinica
- ✓ Scarsa uniformità di valutazione, con comportamenti anche notevolmente differenti ed arbitrari
- ✓ *Orientato alla patologia, e non al paziente*

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO INDIVIDUALE

Fattori legati all'evento

✓ Chir. Ortopedica >	3.0
✓ Chir. generale >	2.0
✓ Frattura femore	2.0
✓ Ingessatura	2.0
✓ Chir. laparoscopica >	1.5
✓ Artroscopia	1.5
✓ Chir. generale <	1.0
✓ Ingessatura	1.0

Fattori personali

✓ Pregresso TEV	1.5
✓ Trombofilia	1.5
✓ Età > 70	1.5
✓ Malignità	1.5
✓ Età > 60	1.0
✓ Obesità	1.0
✓ Pillola	1.0
✓ Vasculopatia	1.0
✓ Varici	0.5
✓ Età > 40	0.5



Va bene, ma...

- ✓ Score non validato da studi epidemiologici
- ✓ Necessità di conciliare il rigore metodologico con la pratica clinica
- ✓ Opportunità di standardizzare i comportamenti
- ✓ Opportunità di dotarsi di uno strumento semplice per la valutazione del rischio trombotico (aspetti medico legali...)



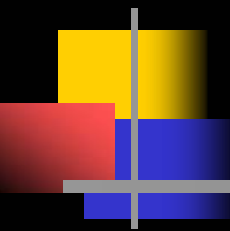
Gruppo di lavoro sulle LMWH nominato dalla CTP

- ✓ Gruppo interdisciplinare → *Linee Guida!*
- ✓ Scelta di iniziare con la Chirurgia Generale → diversa tipologia di interventi e di comportamenti
- ✓ *Coinvolti attivamente tutti i Chirurghi Generali della provincia!*
- ✓ Giugno 2001-settembre 2002: 9 riunioni + questionari scritti

Profilassi prolungata con warfarin

- ✓ 360 pazienti sottoposti ad ATA, messi in warfarin dal 2° giorno e poi randomizzati: 184 continuano per 4 settimane e 176 sospendono a dimissione.
- ✓ CUS a 7,14 e 21 gg e se sintomatici
- ✓ TVP: 5% controlli, 0.5% trattati, **ARR=4.57**, **NNT=22**
- ✓ **Emorragie maggiori: 0 controlli, 1 trattato**

P Prandoni et al, Arch Intern Med 2002;162:1966-1971



Prolonged vs. in-hospital
thromboprophylaxis with enoxaparin
after surgery for abdominal malignancy:
results of the ENOXACAN II

*D. Bergqvist, G. Agnelli, A.T. Cohen, A. Eldor,
P.E. Nilsson*

NEJM 2002;346:975-980



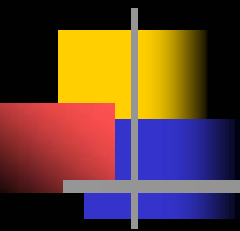
ENOXACAN II

- ✓ Studio multicentrico, randomizzato, controllato, doppio cieco
- ✓ 331 paz. sottoposti a chirurgia addominale per neoplasie, tutti in profilassi con Enoxo 0.4/die: 164 per 1 settimana e 167 per 4 settimane.
- ✓ Flebografia bilaterale a tutti dopo 28 gg

ENOXACAN II

	ENOXA 7gg (%)	ENOXA 28 gg (%)	ARR (%)	NNT (%)
TVP totali	12.0	4.9	7.1	14
TVP pross/EP	2.4	0.6	1.8	55
Emorragie	4.8	5.1*		

*p=NS



*Ho un paziente giovane con un
gesso...*

Profilassi nelle lesioni degli arti inferiori



- ✓ Studio randomizzato, prospettico, controllato, doppio cieco sull'efficacia di reviparina, 1750 UI anti-Xa per profilassi di TVP in pazienti con fratture arti inferiori
- ✓ Profilassi per la durata dell'immobilità, in media 43 giorni; flebografia alla rimozione del gesso

MR Lassen et al, NEJM 2002;347:726-730



Iniezioni e profilassi

	reviparina (%)	placebo (%)	OR	P
TVP totali	9	19	0.45	0.01
TVP pross.	2	5	0.30	0.09
EP	0	2		
Emorr. magg.	2	1	=	=
HIT	0	=	=	=



Artroscopia e profilassi

- ✓ Studio prospettico, randomizzato, controllato, doppio cieco su 130 paz. sottoposti ad artroscopia ambulatoriale su ginocchio
- ✓ Dalteparina 2500 UI/5000 UI die preoperatoria vs. placebo; CUS a 12-31 gg
- ✓ TEV totale: 15.6% placebo vs. 1.5% dalteparina, $p=0.004$.
- ✓ 80% di TEV nelle prime due settimane