

## Il punto di vista del Cardiologo

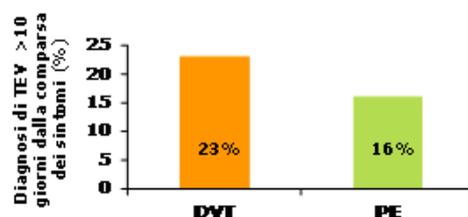
### G. Minardi

La trombosi venosa profonda (TVP) e le complicanze tromboemboliche che ne possono derivare (in particolare l'embolia polmonare, EP), costituiscono una malattia seria e potenzialmente fatale, che spesso complica il decorso clinico di pazienti affetti da altra patologia, ospedalizzati o no, ma che può colpire anche soggetti in apparente buona salute. Dal punto di vista epidemiologico si stima che in Italia si verificano circa 75.000 casi/anno, di questi circa 1/3 manifesta segni e sintomi di EP e il 26% muore entro 1 anno; si hanno recidive del 13% entro 1 anno e del 30% entro 10 anni<sup>1</sup>.

Recentemente Becattini<sup>2</sup> ha effettuato una metanalisi su 10 studi, di cui sei prospettici, che raccolgono quasi 8000 pazienti con EP, e con un outcome clinico ben definito (follow-up dai 5 giorni ai 3 mesi), nei quali è stata fatta un'indagine eco-Doppler degli arti inferiori. La TVP è risultata essere presente in 4379 pazienti (56%) e, tra questi, si sono verificati 272 decessi (6.2%); tra chi non aveva TVP, invece, si è osservata una mortalità del 3.8% (133/3489 pazienti). Ciò sembra indicare che la presenza della TVP moltiplica di 1.9 volte il rischio di mortalità per tutte le cause (95% CI, 1.5 -2.4; heterogeneity  $\chi^2=4,9$ ; degrees of freedom [df] =6;P = .56). Le complicanze sono principalmente rappresentate dalla sindrome post-trombotica (20-50% a distanza di 1-2 anni dalla TVP) e dalla ipertensione polmonare cronica tromboembolica (1% a 6 mesi, 3% a 1 anno, 4% a 2 anni)<sup>3</sup>. Nel su citato studio le complicanze relative all'EP si sono osservate nel 7.2% dei pazienti con TVP e nel 5.5% di quelli senza TVP (differenze statisticamente non significative). La TEV sintomatica è spesso diagnosticata in ritardo<sup>4</sup> ed è causa di notevoli spese totali di ospedalizzazione<sup>5</sup>.

### La TEV sintomatica è spesso diagnosticata in ritardo

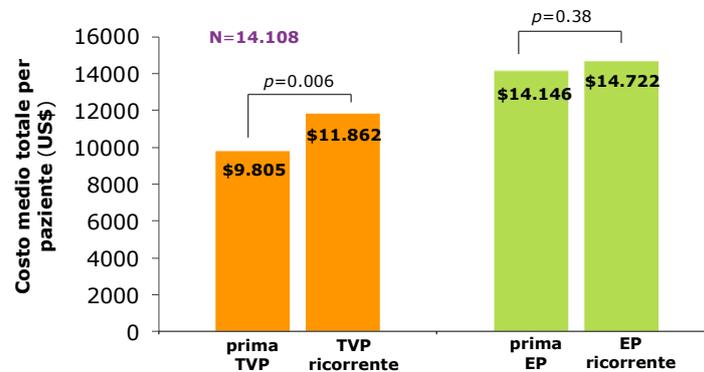
Pazienti arruolati nel registro MASTER (N=2047)



- TVP: la presenza di molteplici segni o sintomi, dolore and TEV precedente sono associati a diagnosi precoce.
- EP: i soli molteplici segni o sintomi e fattori di rischio transitori sono associati ad una diagnosi precoce.

Agazzi E, et al. *Thromb Res* 2008; Agazzi W et al. *Thromb Res* 2008

Le spese totali di ospedalizzazione per la TVP ricorrente sono ~20% più alte rispetto a quelle per la TVP di prima diagnosi



- Non c'è una differenza significativa tra i costi di ospedalizzazione per EP ricorrente o di prima diagnosi.

Spyropoulos AC, Lin J. *J Manag Care Pharm* 2007

La presentazione clinica dell'EP è molto variabile e comporta un rischio di mortalità differente in base alla presenza o assenza di shock/ipotensione (>15% versus <1%). Le Linee Guida raccomandano una precoce stratificazione del rischio ai fini di una corretta strategia terapeutica<sup>6</sup>, utilizzando criteri clinici (shock/ipotensione), il PESI o sPESI, segni strumentali di disfunzione VD, biomarkers (Troponina, NT-proBNP).

## Classificazione rischio di mortalità precoce

Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI Class III-V or sPESI $\geq 1$	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	

Sulla base della stratificazione del rischio si individuano soggetti: 1) ad alto rischio nei quali iniziare una terapia con UFH appena possibile (classe 1C), trombolisi (classe 1C) o embolectomia percutanea in caso di controindicazioni o fallimento della trombolisi (classe 2aC); 2) soggetti non ad alto rischio, nei quali embricare subito Antagonisti della Vit K (VKA), terapia con LMWH o Fondaparinux (1A), UFH, se ad alto rischio emorragico o IRC (1C) o, in alternativa, iniziare terapia con i NAO (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, Edoxaban (1B)).

## EP ad ALTO RISCHIO

	Classe	LOE
• UFH iniziare appena possibile	1	C
• Trombolisi in presenza di Shock Cardiogeno e/o persistente ipotensione	1	B
• Embolectomia Percutanea se Trombolisi controindicata o fallita	2 a	C

[www.escardio.org](http://www.escardio.org)

ESC Guidelines on Acute Pulmonary Embolism (14)



## EP a NON ALTO RISCHIO

EMBRICARE SUBITO VKA	Classe	LOE
• LMWH o Fondaparinux appena possibile	1	A
• UFH se alto rischio emorragico o CKD severa	1	C
• alternativa a VKA + Eparina : APIXABAN, RIVAROXABAN DABIGATRAN, EDOXABAN	1	B

[www.escardio.org](http://www.escardio.org)

ESC Guidelines on Acute Pulmonary Embolism (14)



A lungo termine viene raccomandata terapia con Anticoagulanti orali (VKA o NAO) per

3 mesi, nei casi di EP provocata (1B), per almeno 3 mesi, nei casi di EP non provocata (1A), a lungo termine, nei casi di EP non provocata a basso rischio emorragico (2aB) o nei casi di recidiva di EP (1B), con preferenza per i NAO (2aB).

## EP : Trattamento a Lungo Termine

<ul style="list-style-type: none"> <li>• OAC ( VKA o NAO ) per 3 mesi se EP provocata</li> <li>• OAC per <b>ALMENO 3 mesi</b> se EP non provocata</li> <li>• OAC a lungo termine se EP non provocata a <b>BASSO RISCHIO</b> emorragia</li> <li>• OAC a lungo termine se recidiva di EP</li> <li>• <b>NAO preferibili</b> se trattamento a lungo termine</li> </ul>	Classe	LOE
	1	B
	1	A
	2 a	B
	1	B
2 a	B	

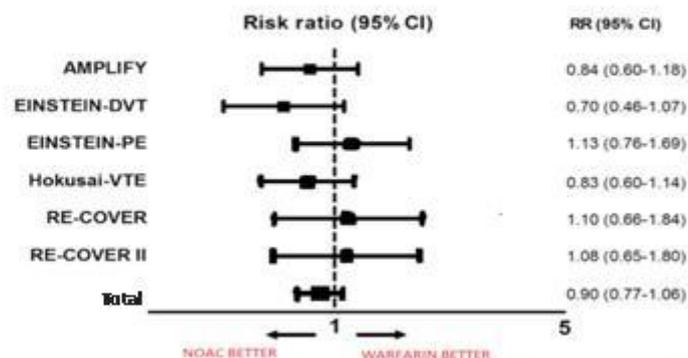
www.escardio.org

ESC Guidelines on Acute Pulmonary Embolism (14)



Vari trials hanno studiato, con diversi disegni di studio e con confronti verso LMWH+VKA, verso Placebo o verso VKA, l'efficacia e la sicurezza dei NAO (EINSTEIN con il Rivaroxaban<sup>7</sup>, RE-COVER<sup>8</sup>, RE-MEDY e RE-SONATE con il Dabigatran, AMPLIFY con l'Apixaban<sup>9</sup>, Hokusai-VTE con l'Edoxaban<sup>10</sup> dimostrandone la non-inferiorità per l'efficacia (RRR-10%)<sup>11</sup>, la superiorità per la sicurezza (RRR-39%) in termini di riduzione significativa dei sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti.

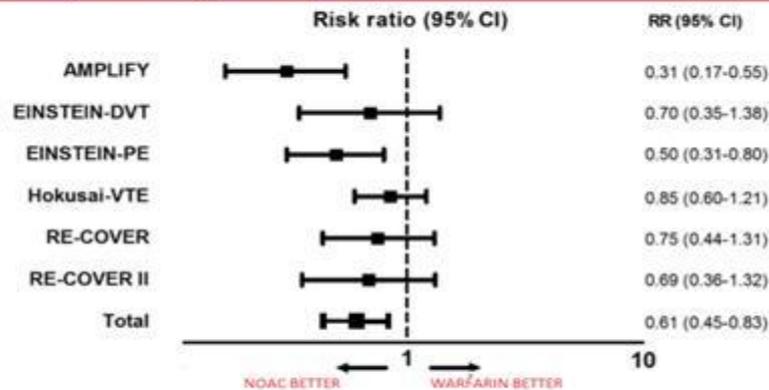
### Meta-analysis of NOAC trials in VTE Primary efficacy endpoint



**NOAC EFFICACY in VTE : RRR - 10 % per non inferiorità**

Van Es et al Blood 2014

## Meta-analysis of NOAC trials in VTE Primary safety endpoint



**NOAC SAFETY in VTE : RRR – 39 % per superiorità**

Van Es et al Blood 2014

Per ciascun NAO è importante conoscere la farmacocinetica, le vie di eliminazione, i tempi di dimezzamento e le interazioni con il cibo, per ottimizzare il trattamento in funzione delle caratteristiche del singolo paziente (età, peso corporeo, funzionalità renale e/o epatica, fragilità, rischio emorragico, neoplasia etc). Dai dati pubblicati risulta che i NAO possono essere somministrati con sicurezza ed efficacia in tutti i gruppi di pazienti studiati. Recentemente sono state pubblicate le raccomandazioni per la terapia nei pazienti con TVP/EP<sup>12</sup>: 1) per l'EP subsegmentaria, senza TVP prossimale, sorveglianza clinica se vi è basso rischio di ricorrenza (2C), anticoagulanti orali se vi è alto rischio (2C); 2) per l'EP con ipotensione, terapia trombolitica sistemica(2B); 3) per la TVP/EP ricorrente trattata con anticoagulanti orali, senza LMWE, somministrare LMWH (2C), se trattata con LMWH aumentarne il dosaggio.

Da quanto sopra riportato si deve concludere che la tempestività e l'adeguatezza del trattamento

Anticoagulante (con Eparina, VKA e NAO) costituisce un fattore fondamentale per ridurre le recidive di TVP/EP non solo durante il primo periodo dopo l'evento acuto, ma anche a distanza di mesi, per ridurre la gravità della sindrome post-trombotica e dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica, fortemente influenzata dal numero delle recidive, per ridurre la mortalità e contenere i costi sanitari.

### BIBLIOGRAFIA

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e24-e146.
2. Becattini C. Congresso ATBV 2015, VII Simposio: L'anticoagulazione nel tromboembolismo venoso. La durata della terapia anticoagulante.
3. McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Heart 2007; 93: 1152-8.

4. Agnelli G, Verso M, Ageno W, et al. MASTER investigators. The MASTER registry on venous thromboembolism: description of the study cohort. *Thromb Res* 2008; 121: 605-10.
5. Spyropoulos AC, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 475-486.
6. ESC Guidelines on Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J* 2014; doi: 10.1093/eurheart/ehu283 .
7. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97.
8. Schulman S, Kakkar A K, Goldhaber S Z, et al. for the RE-COVER II trial investigators. Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
9. Agnelli G, Buller H R, Cohen A, et al. For the AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
10. The Hokusai-VTE Investigators Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:1406-15.
11. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124: 1968-75.
12. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016; 149: 315-52.

Prof. Giovanni Minardi, Dirigente Medico Cardiologia 1, Az. Osp. San Camillo - Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: giovanniminardi1950@gmail.com