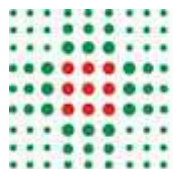




Trattamento del tromboembolismo venoso:
quali prospettive aprono i nuovi anticoagulanti
orali (DOAC)?

DOAC: indicazioni nel TEV

Maria Ilaria Tassoni



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

3 maggio 2016

Dimensioni del problema TEV

- 0.75-2.69 episodi per 1000 abitanti
- Da 2 a 7 per 1000 nella popolazione con età > 70 anni, da 3 a 12 nella popolazione con età > 80 anni
- 547596 ospedalizzazioni legate al TEV in USA tra 2007-2009 su una popolazione di 301-307 milioni
- Stimati 900000 casi di TEV per anno in USA
- Da 100000 a 300000 morti legate a TEV all'anno in USA
- Nell'Unione Europea nel 2004 su una popolazione di 454.4 milioni: 684000 TVP, 434000 EP, 543000 morti legate a TEV
- Il TEV è una delle principali cause di DALYs (disability adjusted life years) dovuta per i 2/3 a morte prematura e per 1/3 a disabilità (sindrome post-trombotica, ipertensione polmonare post-tromboembolica)
- È la terza malattia cardiovascolare più frequente

Dimensioni del problema TEV

L'incidenza aumenta con l'età ed è uguale nei due sessi:

- 5/100.000 anno per età < 15 anni
- 62/100.000 anno per età 50-59 anni
- 316/100.000 anno per età 70-79 anni
- 450-600/100.000 anno per età > 80 anni
- 10/100.000 anno in donne in età fertile:

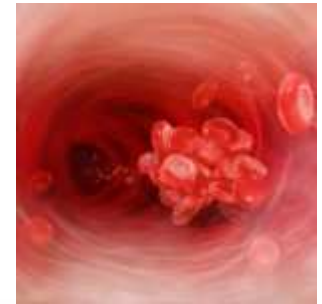
Il rischio è più alto rispetto agli uomini di pari età (gravidanza ed estroprogestinici). Il rischio cala per le donne anziane rispetto ai pari età uomini.

Incidenza cumulativa di recidiva di **TEV** dopo il primo episodio:

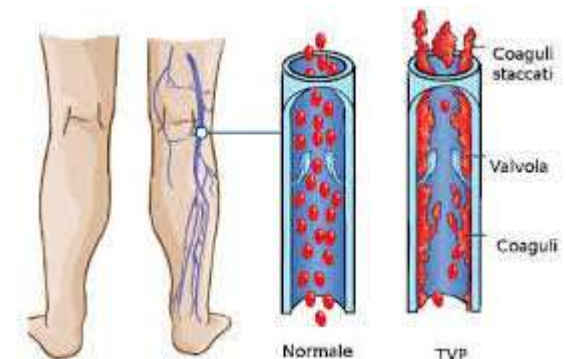
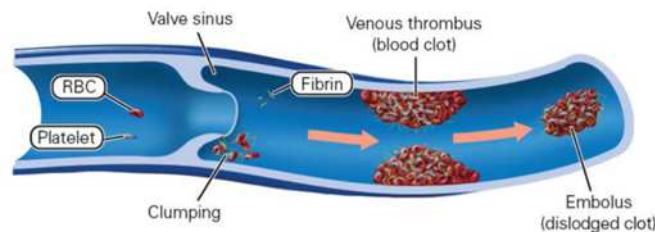
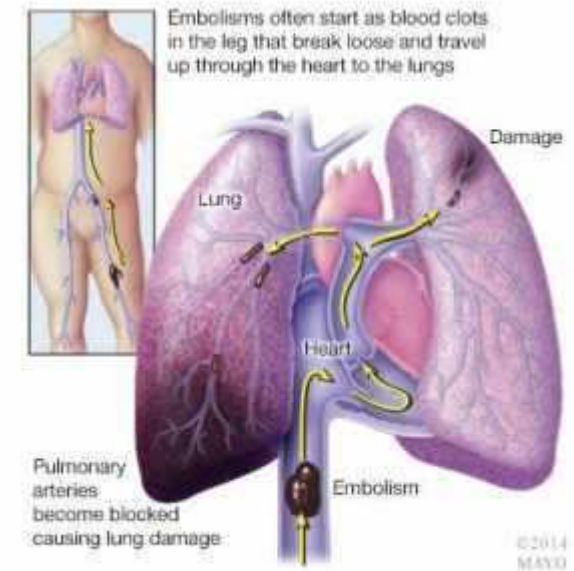
- **7-15%** dopo 2 anni
- **25%** dopo 5 anni
- **30%** dopo 10 anni

Martinelli I, Thromb Hemost, 2001
Martinelli I, Semin Thromb Hemost, 2006
Ageno W, Semin Thromb Hemost, 2006
Ho WK, Arch Intern Med, 2006

Tromboembolismo venoso (TEV)



- Il TEV è il risultato di uno stato di ipercoagulabilità con la trombina al centro della formazione del trombo.
- Le manifestazioni cliniche più frequenti sono la trombosi venosa profonda (TVP) agli arti inferiori e l'embolia polmonare (EP). Altre sedi: arti superiori, cerebrali, addominali.
- Circa 1/3 dei pz con TEV sintomatico manifesta l'EP, i 2/3 la TVP isolata.
- Il 40-50% dei pz con TVP prossimale sintomatica senza sintomi di EP, ha evidenza di EP alla scintigrafia polmonare. (Kearon C. Circulation. 2003)



Fattori di rischio TEV

Genetic Risk Factors

Antithrombin deficiency

Protein C deficiency

Protein S deficiency

Factor V Leiden

Prothrombin gene mutation

Non-O ABO blood group

Dysfibrinogenemia

Elevated Factor VIII

Elevated Factor IX

Elevated Factor XI

Hyperhomocysteinemia (including homocystinuria)

Acquired Risk Factors

Increasing age

Cancer

Antiphospholipid syndrome

Infections (HIV, Sepsis, etc.)

Inflammatory disorders (e.g. SLE, IBD, vasculitis, etc.)

Nephrotic syndrome

Obesity

Smoking

Environmental

Surgery (major inpatient, ambulatory)

Trauma

Immobilization

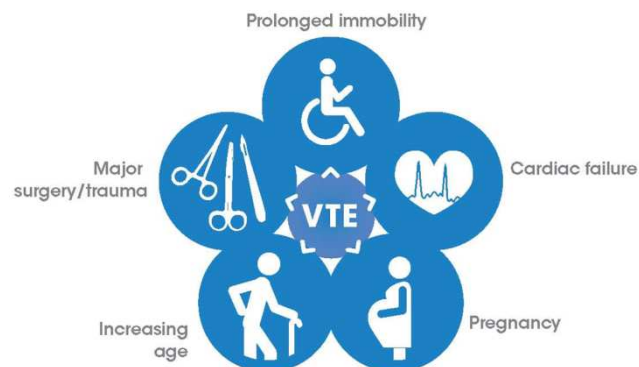
Central venous catheter

Pregnancy/post-partum

Hormonal therapy (e.g. oral, transcutaneous, vaginal ring contraceptive, Depot progestin injections, hormone replacement, etc.)

Chemotherapy

Travel



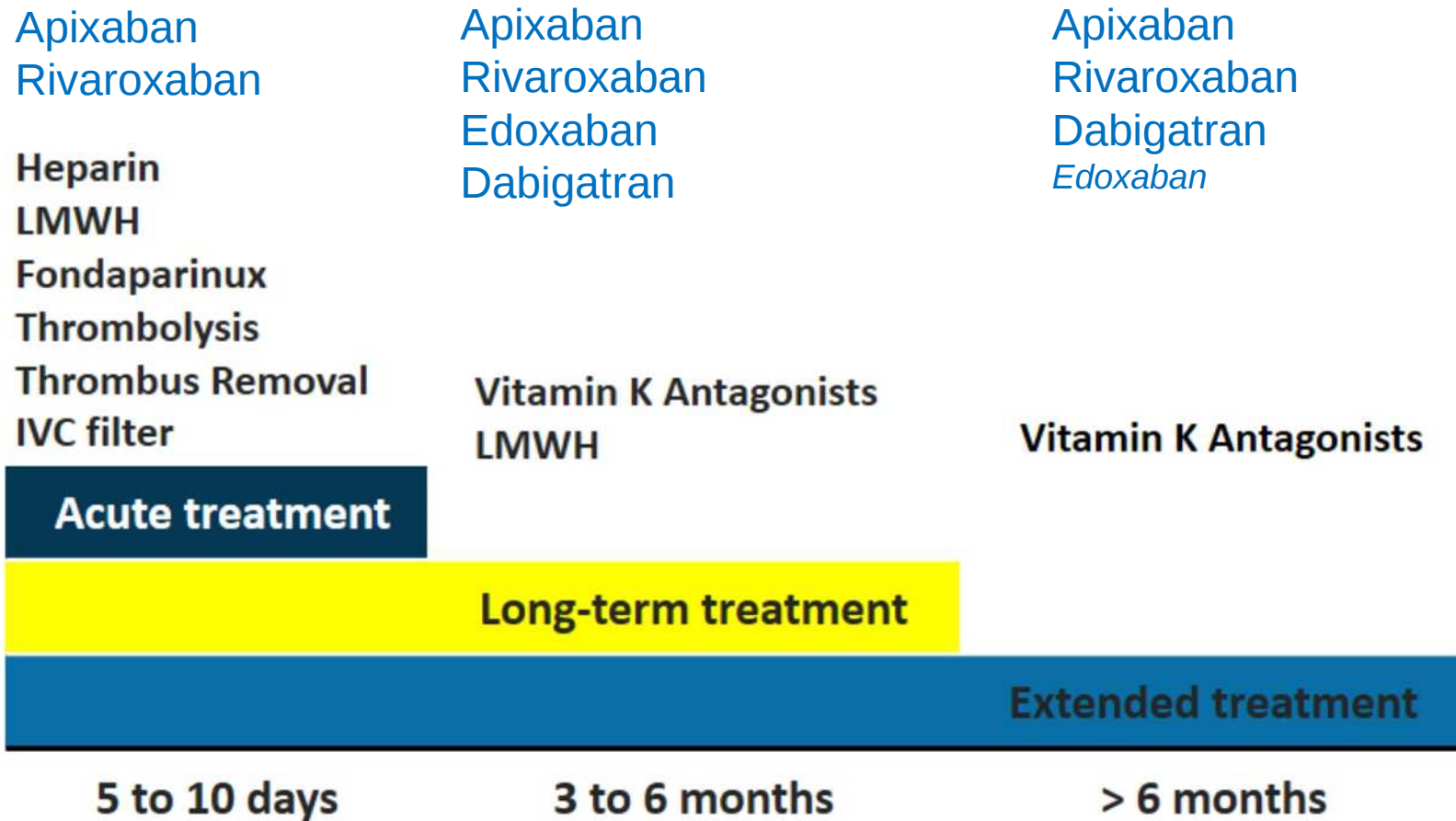
Presentazione clinica TEV

- Provoked (secondario), circa il 70%
 - Associata a fattori di rischio noti
 - Ospedalizzazione, chirurgia, cancro
 - Il fattore di rischio può essere persistente (es. cancro)
 - Se il fattore di rischio è reversibile (transitorio) il tasso di recidiva dopo 3 mesi di terapia anticoagulante è del 2% anno
- Unprovoked (idiopatico), circa il 30%
 - Assenza di fattore di rischio identificabile
 - Tasso di recidiva dal 7 all'11% all'anno se la terapia anticoagulante è sospesa dopo 3, 6, 12 o 24 mesi

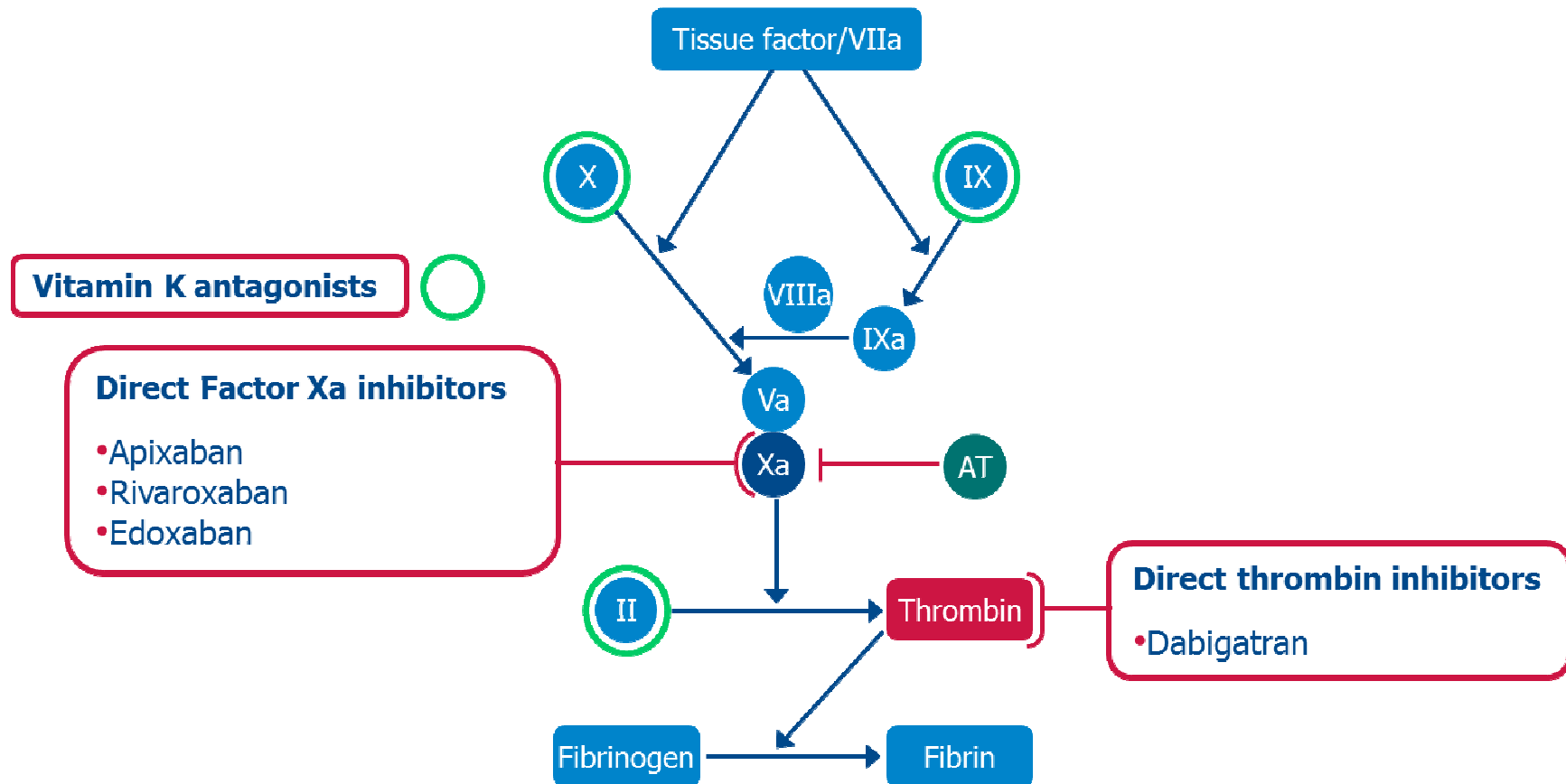
Obiettivi del trattamento

- Prevenire la morte da embolia polmonare
- Prevenire la progressione e la recidiva di TEV sintomatico
 - 25% di recidiva sintomatica di TEV nei primi 3 mesi di trattamento inadeguato
- Prevenire o ridurre le complicazioni a lungo termine
 - Sindrome post-trombotica, 25% a 2 anni
 - Ipertensione polmonare cronica, 4% a 2 anni
- Ridurre al massimo il rischio di sanguinamento e altri effetti avversi

Quali terapie?



Meccanismo d'azione



AT = antithrombin; Roman numerals denote factor numbers

Weitz JI & Bates SM. J Thromb Haemost 2005

Monroe DM & Hoffman M. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006

Crawley JT. J Thromb Haemost. 2007

DOAC vs AVK

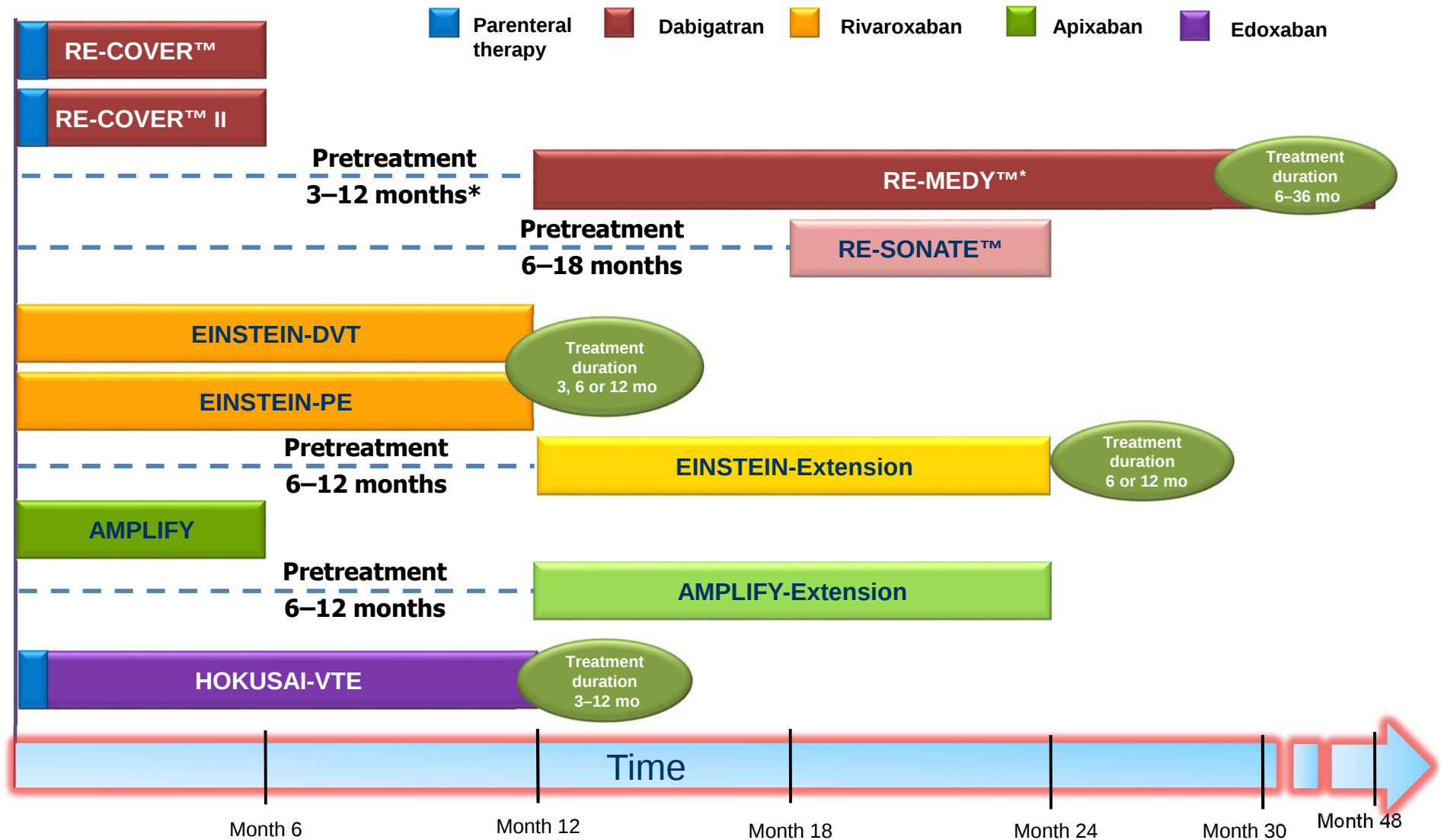
Vantaggi

- Dosi fisse (effetto prevedibile)
- Effetto rapido d'azione
- Non necessario monitoraggio di laboratorio
- Breve emivita (gestione più semplice quando è necessario sospendere)
- Minori interferenze con farmaci, nessuna interferenza con alimenti
- Maggiori soddisfazione e qualità di vita del paziente

Svantaggi

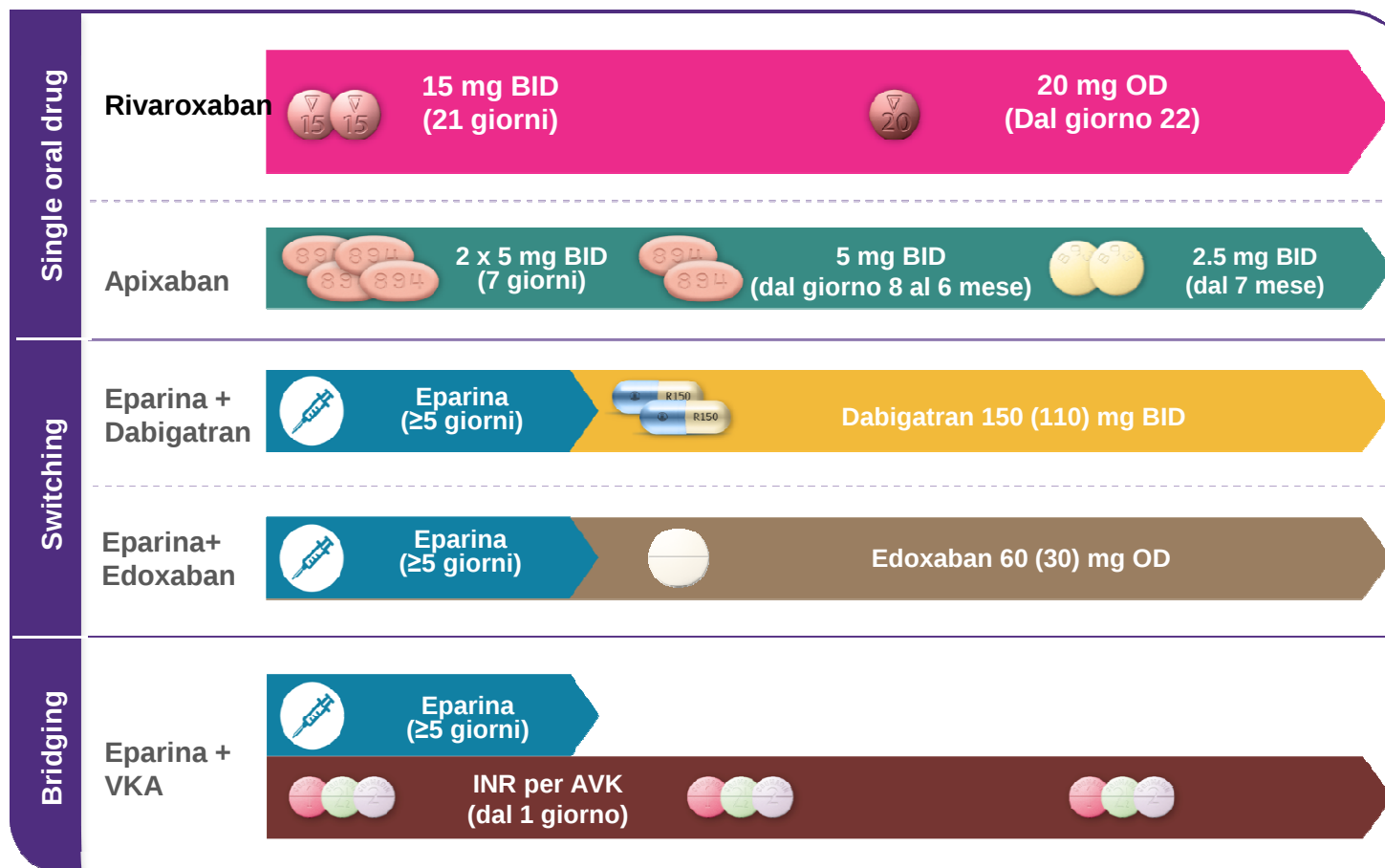
- Meno flessibilità dosaggio quando necessaria modifica
- Test laboratorio specifici non di routine
- Minore controllo compliance paziente
- Antidoto? (sì per Dabigatran)
- Esistono interferenze farmacologiche che ne precludono l'uso
- Costi?

Studi clinici DOAC



*RE-MEDY™ original protocol, 3–6 months of pretreatment, then 18 months on study drug; amendment allowed 3–12 months of pretreatment, then **up to 36 months** on study drug

DOAC: Posologia trattamento TEV



Risultati trial DOAC nel trattamento acuto del TEV

Non esistono studi head-to-head quindi non si possono fare confronti diretti

					Recidiva di TEV + morte per TEV	Sanguinamenti maggiori	Sanguinamenti Maggiori + CRNM
	Trial	Disegno	Farmaco	Confronto	NOAC vs confronto (%), P-value		
Apixa	AMPLIFY ¹	D-C 6 m N=5395	Apixa 10 mg BD per 7gg, poi 5 mg BD	Enoxa/Warfarin	Non inferiorità 2.3 vs 2.7 P<0.001 (NI)	Superiorità RRR 69% 0.6 vs 1.8 P<0.001	Superiorità RRR 56% 4.3 vs 9.7 P<0.001
Riva	EINSTEIN-DVT ²	A 3, 6, o 12 m N=3449	Riva 15 mg BD per 21gg, poi 20 mg OD	Enoxa/VKA	Non inferiorità 2.1 vs 3.0 P<0.001 (NI)	Non signif. 0.8 vs 1.2 P=0.21	Non signif. 8.1 vs 8.1 P=0.77
	EINSTEIN-PE ³	A 3, 6, o 12 m N=4832	Riva 15 mg BD per 21gg, poi 20 mg OD	Enoxa/VKA	Non inferiorità 2.1 vs 1.8 P=0.003 (NI)	Superiorità RRR 51% 1.1 vs 2.2 P=0.003	Non signif. 10.3 vs 11.4 P=0.23
Dabi	RE-COVER ⁴	D-C 6 m N=2564	LMWH o UFH/ Dabi 150 mg BD	LMWH o UFH/ Warfarin	Non inferiorità 2.4 vs 2.1 P<0.001 (NI)	Non signif. 1.6 vs 1.9 P=0.38	Superiorità RRR 37% 5.6 vs 8.8 P=0.002
	RE-COVER II ^{5,6}	D-C 6 m N=2568	LMWH o UFH/ Dabi 150 mg BD	LMWH o UFH/ Warfarin	Non inferiorità 2.4 vs 2.2 P<0.0001 (NI)	Non signif. 1.2 vs 1.7 NR*	NR
Edoxa	HOKUSAI-VTE ⁷	D-C 3-12 m N=8292	LMWH o UFH/ Edoxa 60 mg OD (30 mg OD in pz selezionati)	LMWH o UFH/ Warfarin	Non inferiorità 3.2 vs 3.5 (1.6 vs 1.9 on-Tx) P<0.001 (NI)**	Non signif. 1.4 vs 1.6 P=0.35	Superiorità RRR 19% 8.5 vs 10.3 P=0.004

La durata del follow-up differisce tra i trial, pertanto il tasso di eventi non dovrebbe essere confrontato o interpretato come un indicatore del rischio della popolazione

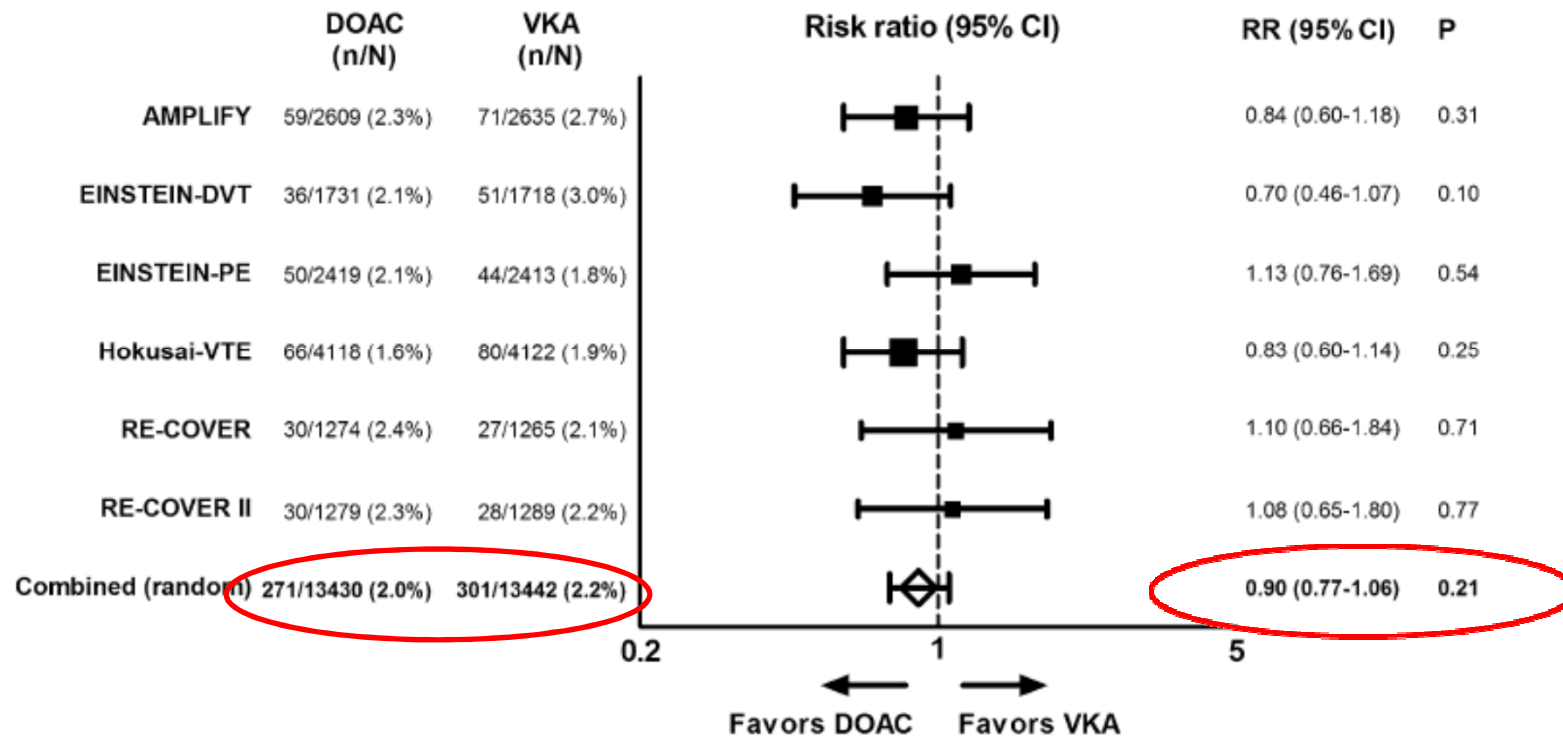
*

Non significativo sulla base del 95% CI per l'hazard ratio. **P-value per il periodo di studio complessivo e sul periodo on-Tx. NR=non riportato.

1. Agnelli G et al. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808. 2. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med.* 2010;363:2499–2510. 3. The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med.* 2012; 366:1287–1297. 4. Schulman S et al. *N Engl J Med.* 2009;361:2342–2352. 5. Schulman S et al. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011;118: Abstract 205. 6. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00680186. Study results. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00680186>. Accessed 26/09/13. 7. The HOKUSAI-VTE Investigators. *N Engl J Med.* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306638

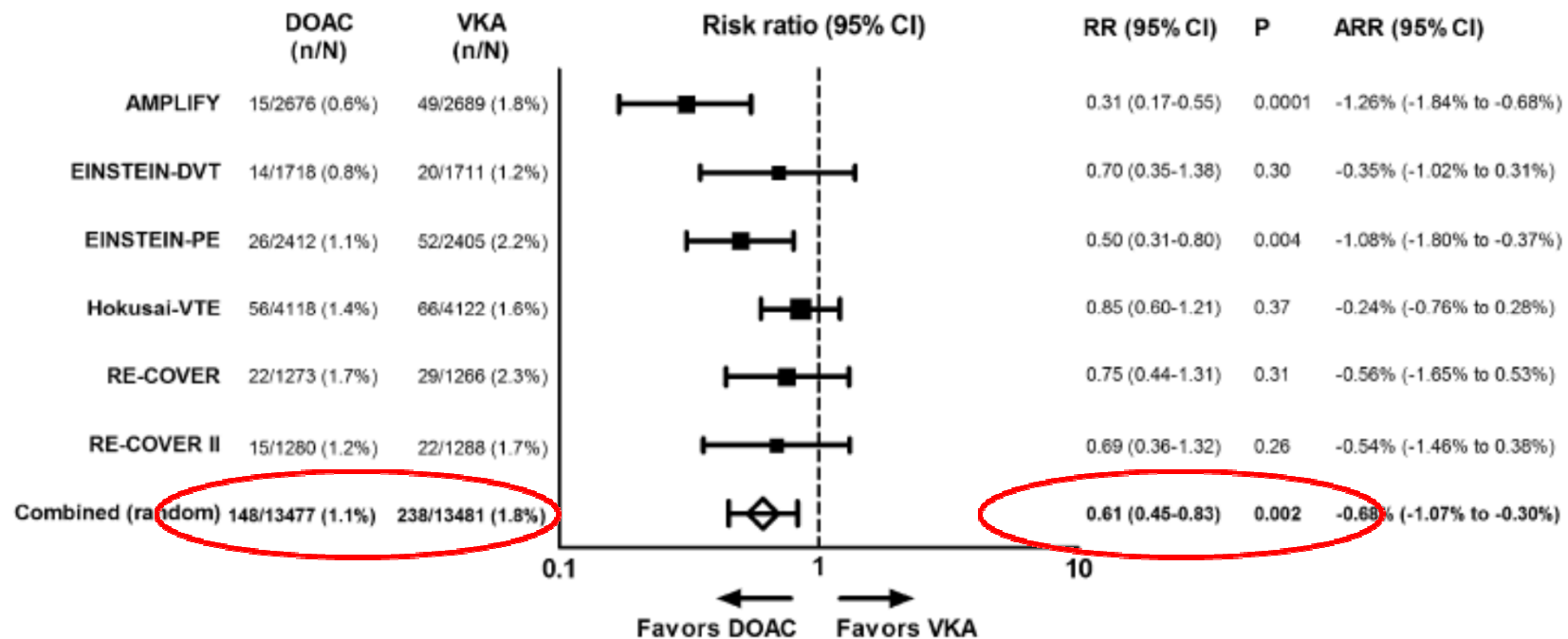
4321145NP00388-01

Recidiva TEV DOAC vs AVK



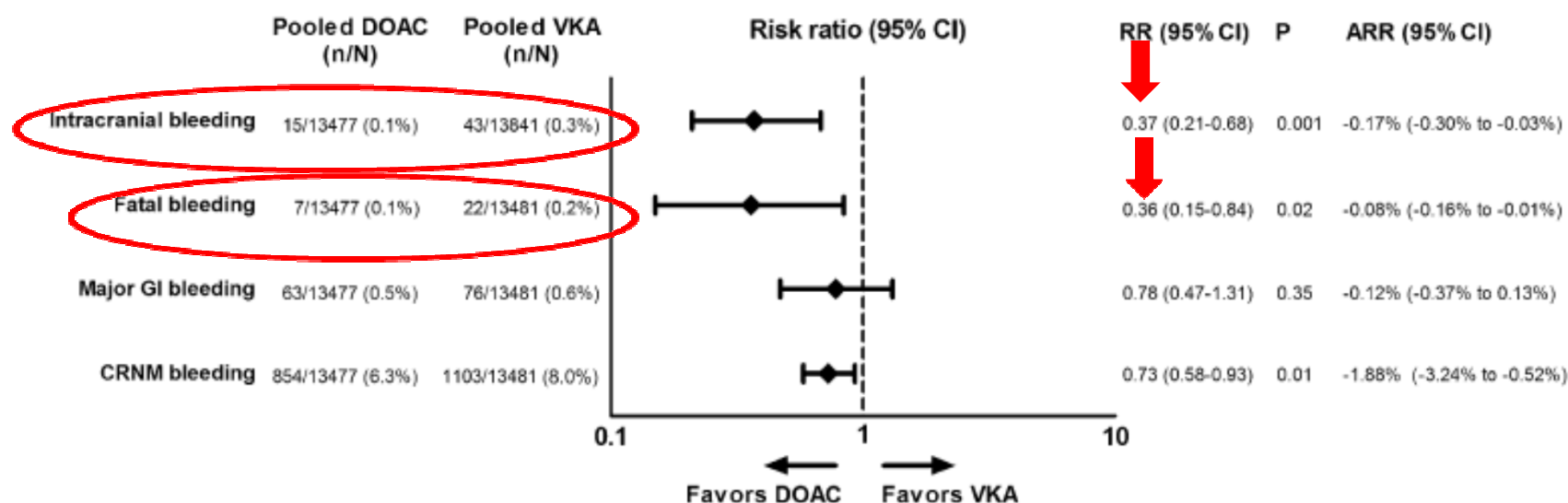
26872 pazienti inclusi nell'analisi di efficacia

Sanguinamenti maggiori DOAC vs AVK



NNT=147 per rischio assoluto di sanguinamento maggiore

Sanguinamenti



NNT=588 per rischio assoluto di emorragia intracranica
 NNT=1250 per rischio assoluto di emorragia fatale

- Il **beneficio clinico netto** (primo episodio di recidiva TEV, morte TEV-correlata o sanguinamento maggiore) è risultato a favore dei DOAC vs AVK (3.2% vs 4%, RR 0.79). [Van Es. Blood. 2014](#)
- Non sono emerse differenze di efficacia e sicurezza dei DOAC nei pazienti che avevano l'EP rispetto a quelli che avevano solo la TVP. [Dentali. Intern Emerg Med. 2015](#)
- Non si è confermato l'aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (come invece per la FA), forse per popolazione più anziana e per maggior uso di antiaggreganti in associazione.

Linee guida

*2. In patients with DVT of the leg or PE and no cancer, as long-term (first 3 months) anticoagulant therapy, we suggest dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban over vitamin K antagonist (VKA) therapy (all Grade 2B).



Kearon C. Chest. 2016

Initiation of parenteral anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE while diagnostic work-up is in progress.	I	C
LMWH or fondaparinux is the recommended form of acute phase parenteral anticoagulation for most patients.	I	A
In parallel to parenteral anticoagulation, treatment with a VKA is recommended, targeting an INR of 2.5 (range 2.0–3.0).	I	B
Anticoagulation: new oral anticoagulants		
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

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
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
As an alternative to VKA treatment, administration of edoxaban* is recommended following acute-phase parenteral anticoagulation.	I	B

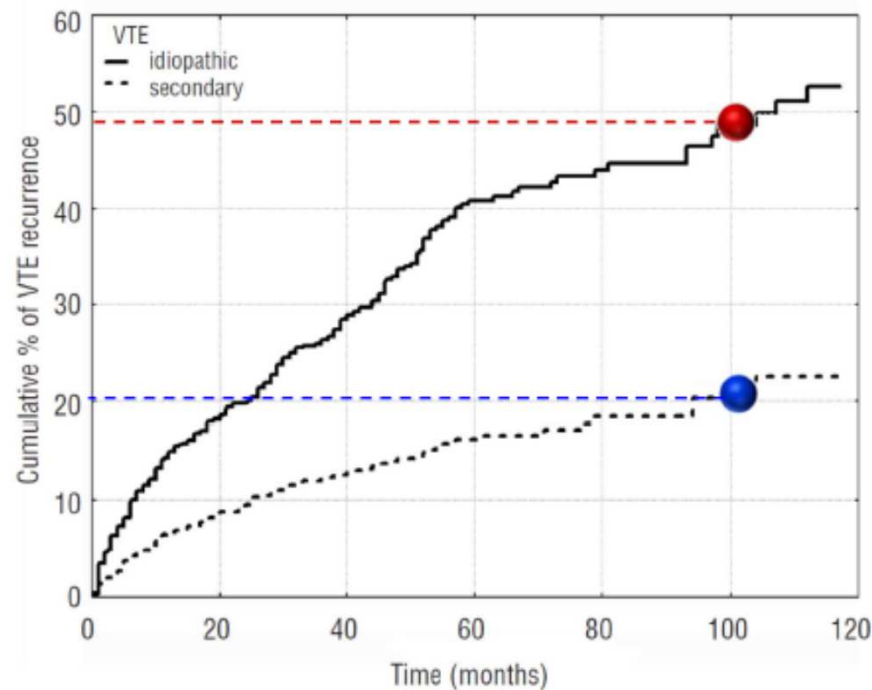


ESC guidelines PE. 2014

Trattamento esteso TEV

The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients

Figure 3. Cumulative incidence of recurrent thromboembolism separately in patients with idiopathic (unprovoked) and secondary VTE.



Il rischio di recidiva dopo un evento TEV idiopatico rimane invariato se la terapia anticoagulante è sospesa (dopo 3, 6, 12 o 24 mesi)

Trattamento esteso TEV

9. In patients with a first VTE that is an unprovoked proximal DVT of the leg or PE and who have a (i) low or moderate bleeding risk (see text), we suggest extended anticoagulant therapy (no scheduled stop date) over 3 months of therapy (Grade 2B), and (ii) high bleeding risk (see text), we recommend 3 months of anticoagulant therapy over extended therapy (no scheduled stop date) (Grade 1B).



Kearon C. Chest. 2016

Extended oral anticoagulation should be considered for patients with a first episode of unprovoked PE and low bleeding risk .	IIa	B
Anticoagulation treatment of indefinite duration is recommended for patients with a second episode of unprovoked PE.	I	B
Rivaroxaban (20 mg once daily), dabigatran (150 mg twice daily, or 110 mg twice daily for patients ≥ 80 years of age or those under concomitant verapamil treatment) or apixaban (2.5 mg twice daily) should be considered as an alternative to VKA (except for patients with severe renal impairment) if extended anticoagulation treatment is necessary. ⁴	IIa	B*



ESC guidelines PE. 2014

Risultati trial DOAC nel trattamento esteso del TEV

Head-to-head studies do not exist, and direct comparisons between agents may not be made

			TEV Ricorrente + morte TEV correlata	Sanguinamento maggiore	Sanguinamento maggiore + CRNM
Farmaco	Trial	Dose	NOAC vs Comparatore (%), P-value		
Apixa	AMPLIFY-EXT ¹ (vs placebo)	2.5 mg BD	Superiorità 81% RRR 1.7 vs 8.8 P<0.001	Non signif. 0.2 vs 0.5 NR*	Non signif. 3.2 vs 2.7 NR*
		5 mg BD	Superiorità 80% RRR 1.7 vs 8.8 P<0.001	Non signif. 0.1 vs 0.5 NR*	Non signif. 4.3 vs 2.7 NR*
Riva	EINSTEIN-Extension ² (vs placebo)	20 mg OD	Superiorità 82% RRR 1.3 vs 7.1 P<0.001	Non signif. 0.7 vs 0 P=0.11	Aumento significativo 6.0 vs 1.2 P<0.001
Dabi	RE-SONATE ³ (vs placebo)	150 mg BD	Superiorità 92% RRR 0.4 vs 5.6 P<0.001	Non signif. 0.3 vs 0 P=1.0	Aumento significativo 5.3 vs 1.8 P=0.001
	RE-MEDY ³ (vs warfarin)	150 mg BD	Non-inferiorità 1.8 vs 1.3 P=0.01 (NI)	Non signif. 0.9 vs 1.8 P=0.06	Riduzione significativa 46% RRR 5.6 vs 10.2 P<0.001

La durata del follow-up differisce tra i trial, pertanto il tasso di eventi non dovrebbe essere confrontato o interpretato come un indicatore del rischio della popolazione

*Non significativo sulla base dell'IC 95% per il rischio relativo. NR=non riportato.

432IT15NP00388-01

1. Agnelli G et al. *N Engl J Med* 2013;368:699–708. 2. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499–2510. 3. Schulman S et al. *N Engl J Med* 2013;368:709–18.

Edoxaban e trattamento esteso TEV

- Post-hoc analisi di Hokusai-VTE study ha valutato efficacia e sicurezza di Edoxaban nel trattamento tra il terzo ed il dodicesimo mese.
- 3633 pz nel gruppo Edoxaban e 3594 nel gruppo warfarin
- Il trattamento esteso con Edoxaban è risultato efficace (ricidiva TEV 0.3% vs 0.4%, HR 0.78) ed associato a meno sanguinamenti maggiori (0.3% vs 0.7%, HR 0.45) rispetto al warfarin.

Trattamento esteso TEV (prevenzione secondaria) Rischio-beneficio di DOAC vs ASA vs placebo

	NOAC	ASA
Absolute risk reduction in recurrent VTE	5% to 7% RRR 80%	4.6%, 1.7% RRR 25, 42%
NNT to prevent one recurrent VTE	14 to 20	22 to 59
Absolute risk of major bleeding	0.1% to 0.7%	0.5% to 0.6%
NNH to cause one major bleed	143 to 1,000	167 to 200
Absolute risk of clinically relevant bleeding (major or non-major)	3% to 7%	1% to 2%

Considerazioni

- Dabigatran è l'unico che ha avuto confronto diretto nel trattamento esteso con warfarin ed ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di sanguinamento
- Al momento solo Dabigatran ha l'antidoto
- Apixaban ha dato le stesse emorragie del placebo
- Molto attraente la possibilità del dosaggio ridotto di Apixaban (2.5 mg x 2/die) nel trattamento esteso
- Rivaroxaban è stato approvato per il TEV prima degli altri, abbiamo più esperienza di "real life"
- Edoxaban è l'unico ad avere testato nello studio per il TEV il dosaggio ridotto (30 mg) in certe categorie di pazienti ed è risultato altrettanto efficace del dosaggio standard

I DOAC vanno bene per tutti?



Criteri esclusione trial DOAC

- Età < 18 anni
- Gravidanza ed allattamento
- Necessità trombolisi
- Alto rischio emorragico
- Epatopatia clinicamente significativa
- Insufficienza renale con filtrato calcolato con formula di Cockcroft-DeGault < 30 ml/min (apixaban 25 ml/min)
- Aspettativa di vita < 3-6 mesi
- Utilizzo ASA > 100 mg/die

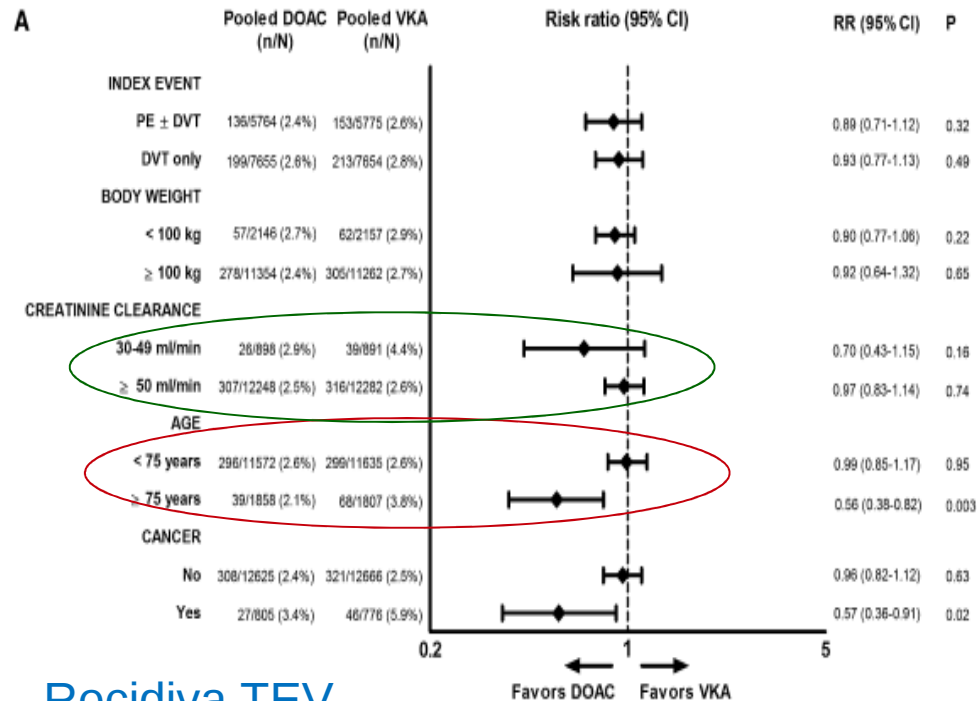


Pesi estremi

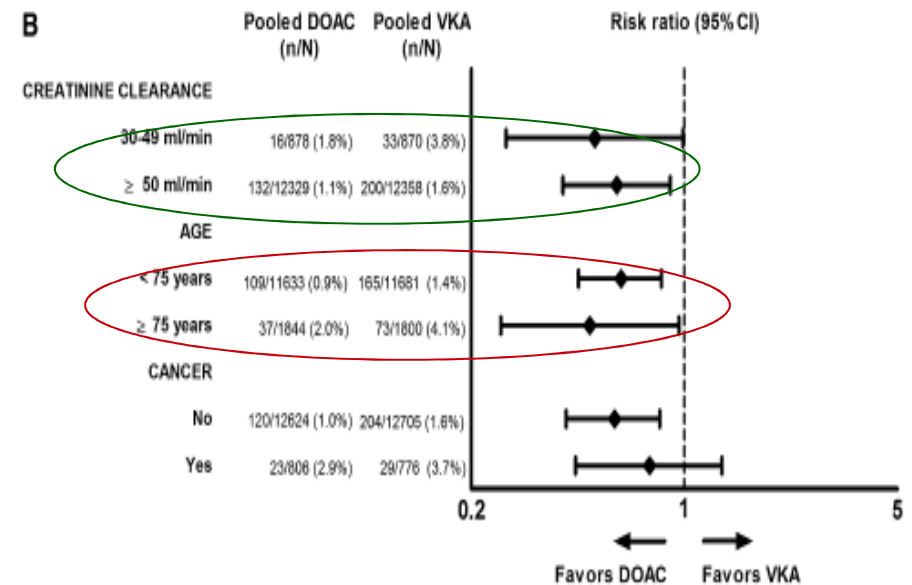


- Negli studi solo il 2-13% di pazienti con peso < 50-60 kg
- 14-19% pazienti con peso > 100 kg
- 30% con BMI >30, 12% con BMI > 35
- Ci può essere una differenza di picco di concentrazione, ma non è stato dimostrato un impatto clinico
- Nessuna differenza nella recidiva di TEV tra pesi < 100 kg e > 100 kg. [Van Es. Blood. 2014](#)
- In attesa di dati più sicuri è raccomandata **cautela** nel prescrivere DOAC a **pesi < 50 kg** o **> 120 kg** o con **BMI > 35**, preferire se possibile AVK

Pazienti anziani e con insufficienza renale



Recidiva TEV



Sanguinamenti maggiori

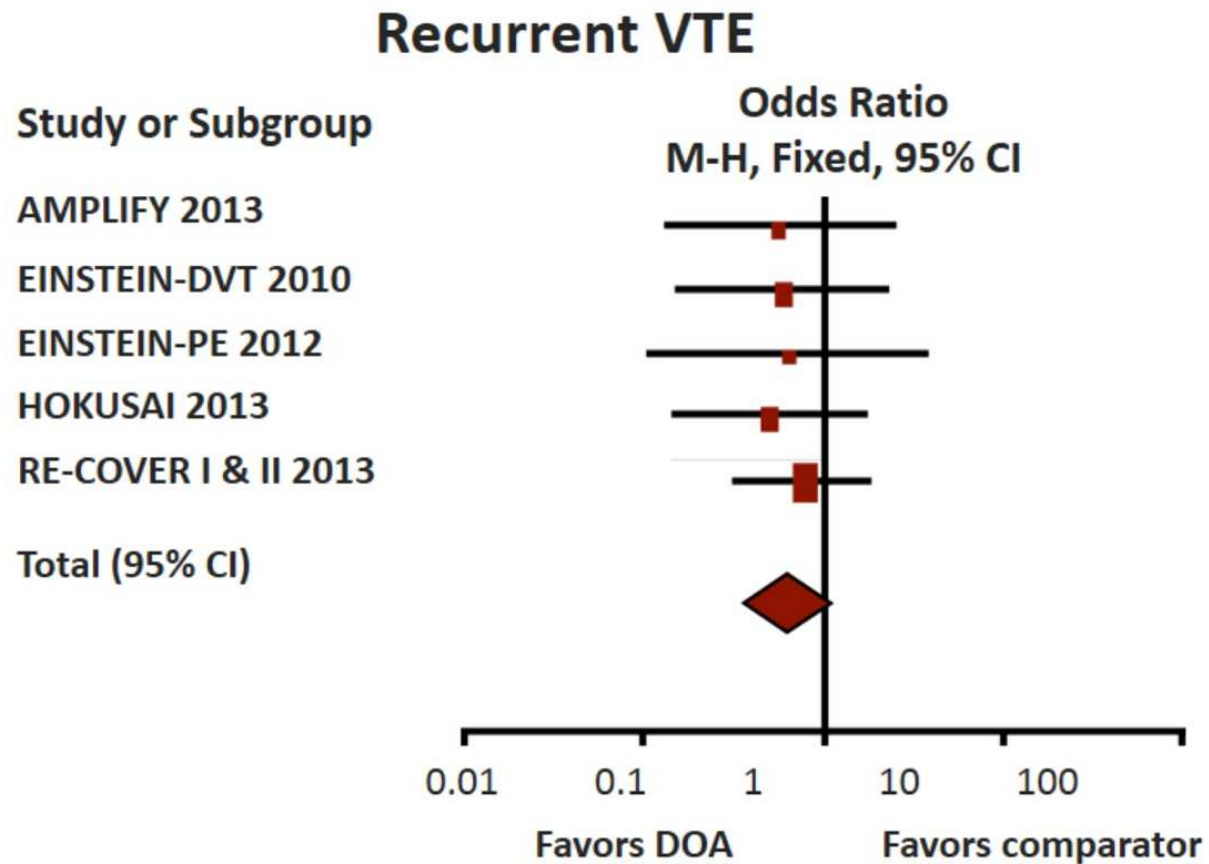
- Efficacia e riduzione dei sanguinamenti maggiori si mantiene per i pazienti con **età > 75 anni** e con **insufficienza renale moderata**
- Tranne che per Edoxaban, per il TEV non sono stati ridotti i dosaggi nell'insufficienza renale moderata Van Es. Blood. 2014

DOAC e trombofilia

- Dal 2 al 18% dei pazienti arruolati negli studi avevano una trombofilia
- Nessuna differenza nell'efficacia nei trombofilici (in particolare presentati risultati dallo studio RE-MEDY) [Schulman S ASH. 2014.](#)
- Riportati casi di fallimenti di terapia con Dabigatran e Rivaroxaban in [sindrome da anticorpi antifosfolipidi](#)
- Ci sono studi in corso con Rivaroxaban e Apixaban nella sindrome da antifosfolipidi

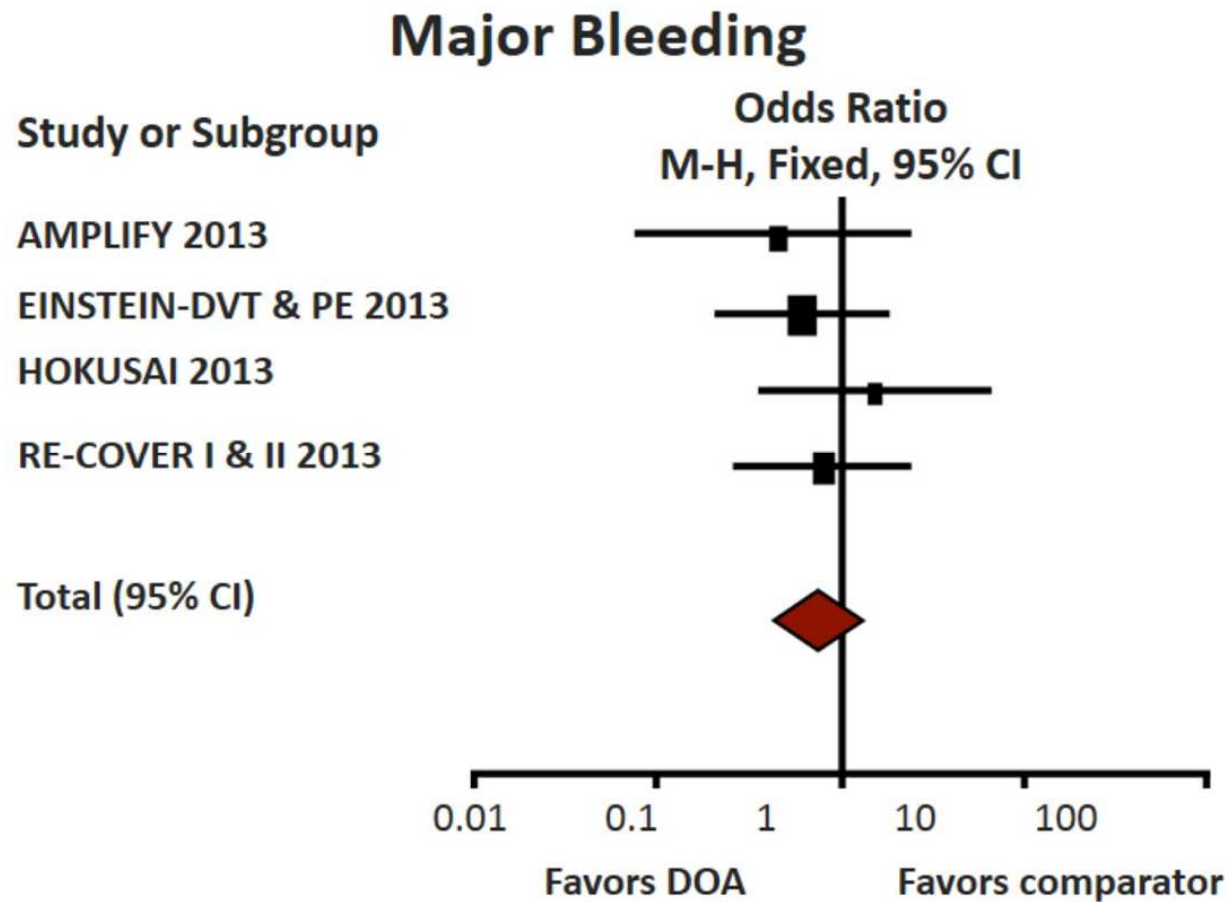
DOAC e cancro

Pazienti con cancro attivo negli studi di fase 3 TEV



DOAC e cancro

Pazienti con cancro attivo negli studi di fase 3 TEV



DOAC e cancro

Studi prospettici DOAC vs EBPM in corso

NOAC	Comparator	Primary Outcome	Design	Target Enrollment
Apixaban ^a	Dalteparin	Major bleeding	Randomized, Open-label	N = 315 Nov 2015
Edoxaban ^b	Dalteparin	Recurrent VTE + Major Bleeding	Randomized, Open-label	N = 1000 Mar 2015 summer 2015
Rivaroxaban ^c	LMWH [†]	Patient Satisfaction	Randomized, Open-label	N = 450 Mar 2016

[†]*Enoxaparin, dalteparin or tinzaparin.*

*Listed at clinicaltrials.gov, as of Oct 2015.

a. [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). NCT02585713; b. [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). NCT02073682; c. [Clinicatrials.gov](http://clinicaltrials.gov). NCT02583191.

DOAC e cancro

- I DOAC rappresentano un'eccitante alternativa al warfarin e sono chiaramente efficaci nel trattamento del TEV nei pazienti senza cancro
- Nell'attesa di avere i risultati dai trial clinici prospettici, l'EBPM rimane lo standard di cura per il TEV associato al cancro

*3. In patients with DVT of the leg or PE and cancer ("cancer-associated thrombosis"), as long-term (first 3 months) anticoagulant therapy, we suggest LMWH over VKA therapy (Grade 2C), dabigatran (Grade 2C), rivaroxaban (Grade 2C), apixaban (Grade 2C), or edoxaban (Grade 2C).



In prospettiva...

Secondary VTE prevention	EINSTEIN CHOICE NCT02064439	Rivaroxaban 10 or 20 mg OD	Aspirin	12 mo	VTE	Major bleeding	2850
Cancer VTE treatment	HOKUSAI Cancer VTE NCT02073682	Edoxaban 60 or 30 mg OD	Dalteparin	6 mo	VTE	Clinically relevant bleeding	1000
Cancer VTE treatment	Apixaban in cancer VTE treatment. NCT02585713	Apixaban BID	Enoxaparin	180 d	VTE	Major bleeding	315
Antiphospholipid syndrome	TRAPS NCT02157272	Rivaroxaban 20 mg OD	Warfarin	4 y	Thrombosis	Bleeding	536
Antiphospholipid syndrome	ASTRO-APS NCT02295475	Apixaban 5 mg BID	Warfarin INR target 2–3	13 mo	Arterial and venous thrombosis	Clinically relevant bleeding	200
Superficial thrombophlebitis	RASET NCT02123524	Rivaroxaban 10 mg OD	Placebo	45 d	VTE	Major bleeding	600

- Fino ad oggi solo case reports su trombosi venose addominali trattate con DOAC (meno di 10 casi) con successo
- 2 piccoli studi retrospettivi su DOAC e trombosi venosa cerebrale (con Rivaroxaban 7 pz e con Dabigatran 15 pz) hanno mostrato buoni risultati
- Studi prospettici in corso per trombosi venosa splancnica (RIVAST-100 study NCT02627053) e trombosi venosa portale cronica (NCT02555111; 296 pz)



Grazie per l'attenzione!