

# QUALE PROSTETTIVE APRONO I DOAC NELLA GESTIONE DOMICILIARE DEL TEV?

Piera Maria Ferrini

Centro Emostasi

Azienda Ospedaliero -Universitaria di Parma

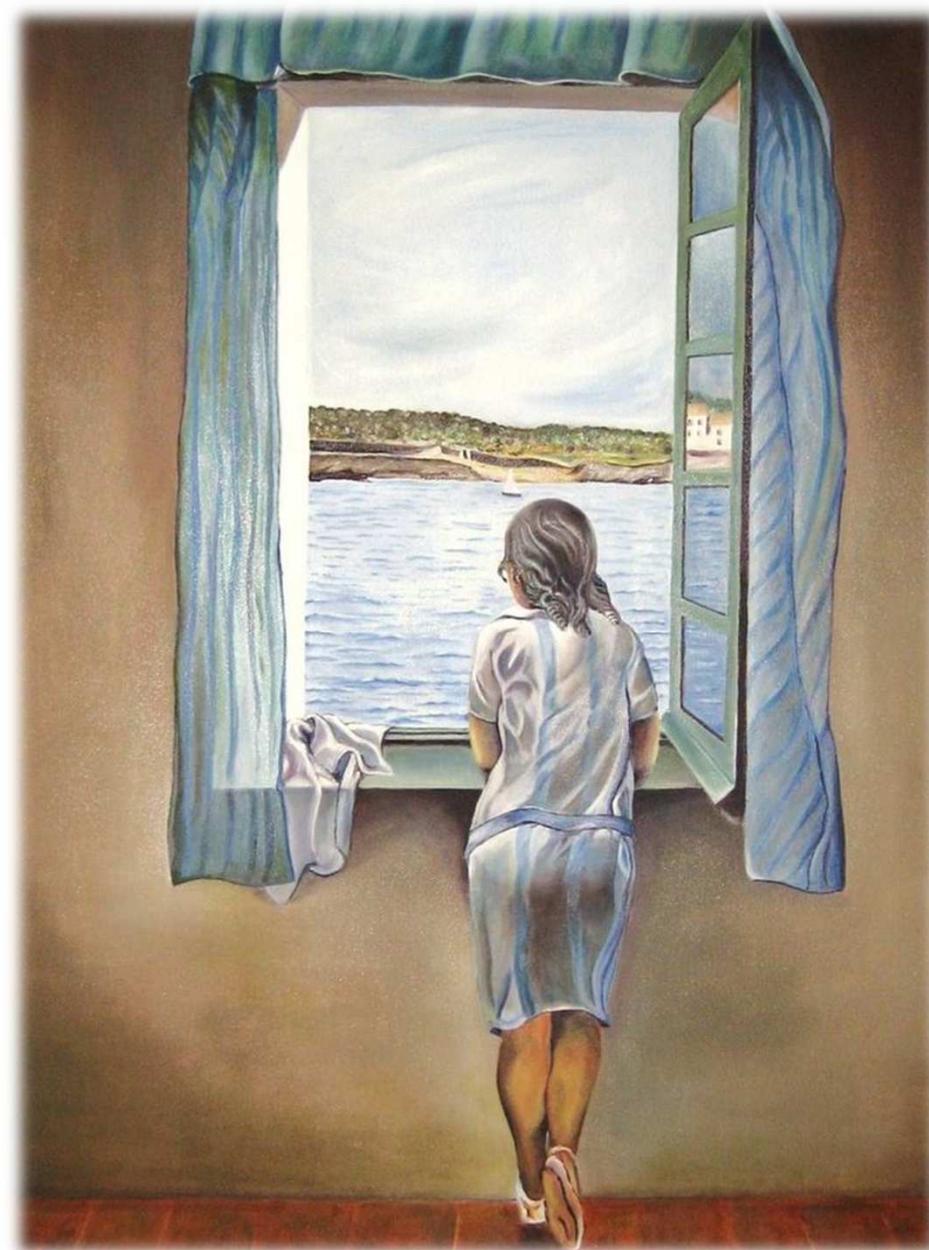
pd4

# DOAC sono una nuova finestra per la gestione TEV

indicazioni all'utilizzo dei DOAC  
nel tromboembolismo venoso derivano da  
trials clinici

10 grandi studi registrativi  
nella totalità arruolati 30 mila pazienti

Muchacha en la ventana  
S. Dalì



## Diapositiva 2

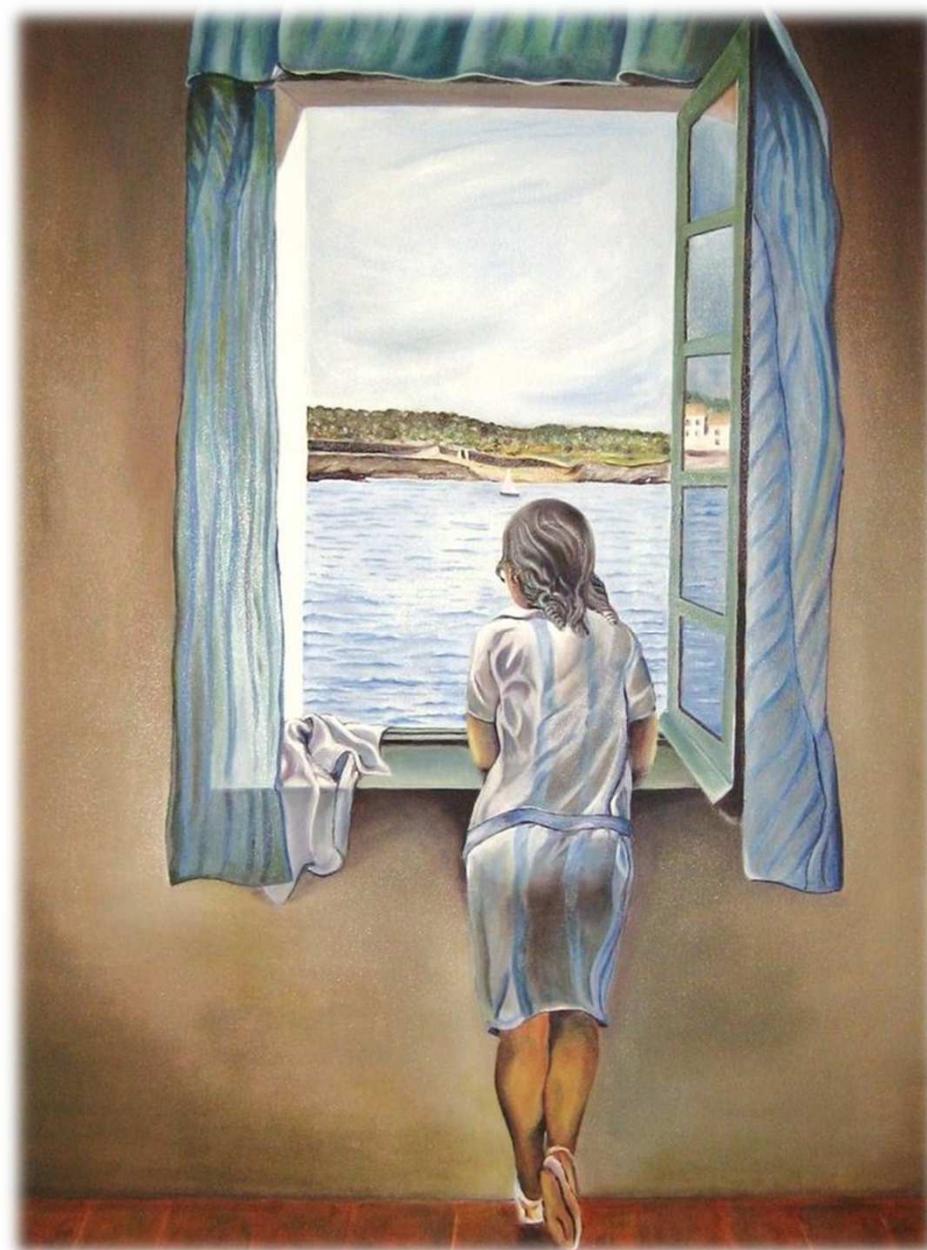
---

**pd4** una finestra attraverso la quale  
pino dad; 01/05/2016

# OBIETTIVO

mettere a fuoco quanto l'introduzione della terapia con i DOAC può contribuire a cambiare la gestione del tromboembolismo venoso con particolare attenzione alla gestione domiciliare del TEV

Muchacha en la ventana  
S. Dalí



## Diapositiva 3

---

**pd8**      obiettivo del mio intervento  
pino dad; 02/05/2016

# BACKGROUND

## AVK terapia convenzionale

**Forza** : provata efficacia sia nella fase acuta che nel lungo termine:

- 80% di riduzione del rischio di eventi acuti
- 1.7% di recidiva nei pazienti che proseguono AVK dopo la fase acuta vs 8.7% di recidiva nei pazienti che hanno anticoagulazione per un breve periodo

## Limiti:

- uso di anticoagulanti parenterali
- Interazioni con farmaci e cibo
- Frequente monitoraggio INR e aggiustamenti nella dose

# GUIDANCE FOR THE PRACTICAL MANAGEMENT OF THE DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS (DOACs) IN VTE TREATMENT Anticoagulation Forum

la disponibilità dei nuovi anticoagulanti può cambiare il trattamento  
convenzionale del TEV da

anticoagulante parenterale a rapida azione (ENF/EBPM) in  
embridazione con warfarin

verso

approccio diretto con i DOAC in alcune tipologie di pazienti con TEV

GESTIONE PIU' SEMPLICE A DOMICILIO

# LINEE GUIDA RACCOMANDAZIONI

- ACCP CHEST 2016
- ESC (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY) 2014
- GUIDANCE FOR THE PRACTICAL MANAGEMENT OF THE DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS (DOACs) IN VTE TREATMENT

J Thrombosis Thrombolysis 2016 41 A. Burnett, et al

i medici sono ancora preoccupati  
della sicurezza del trattamento a  
domicilio

## Diapositiva 6

---

**pd5**

siamo preoccupati e per questo vorrei analizzare con voi i dati

pino dad; 02/05/2016

# REGISTRO RIETE

- multicentrico, prospettico internazionale in cui sono arruolati pazienti con TEV
- partito in Spagna nel 2001 e successivamente esteso ad altri paesi
- I dati del registro sono stati utilizzati per valutare outcome dopo un episodio acuto di VTE:

frequenza di recidiva di TEV

sanguinamenti maggiori e mortalità

## Diapositiva 7

---

**pd6** elaborati utilizzando il registro riete  
pino dad; 02/05/2016

# DEEP VEIN THROMBOSIS MANAGEMENT AND OUTCOME TRENDS, 2001 TO 2014

studio retrospettivo di coorte che ha utilizzato i dati provenienti da pazienti arruolati nel Registro RIETE

durata media della degenza ospedaliera :

2001-2005 9.0 giorni

2010-2014 7.6 giorni

Uso EBPM diminuito dal 98% al 90%

uso DOAC aumentato da 0,5% nel 2010 a 13,4% nel 2014

mortalità a 30 giorni sanguinamento-correlata è notevolmente diminuita da 0,5% nel periodo 2001-2005 a 0,1% nel 2010-2014

## Diapositiva 8

---

**pd7** miglioramento strategie terapeutiche  
pino dad; 02/05/2016

# Home vs In-Hospital Treatment of DVT

- Meta-analysis of clinical trials comparing outcomes in consecutive outpatients with acute DVT according to initial treatment at home or in hospital
  - Data from RIETE registry
- Home treatment was associated with a better outcome than treatment in the hospital in patients with DVT
  - Only 50% of patients are receiving home treatment
- Barriers to home treatment
  - Comorbidities; mainly renal insufficiency, high-risk of bleeding, anemia, extension of DVT, and need of interventional therapies such as catheter directed thrombolysis

# HOME VERSUS IN-HOSPITAL TREATMENT OF OUTPATIENTS WITH ACUTE DEEP VENOUS THROMBOSIS OF THE LOWER LIMBS

- meta-analisi in cui sono stati inseriti pazienti arruolati nel registro RIETE a partire dal 2012 con diagnosi di TVP e trattati con EBPM o fondaparinux, sono stati esclusi i pazienti con filtro cavale: 13, 493 pazienti
- 4456 pazienti (33%) trattati a domicilio

Il trattamento a domicilio era associato ad un migliore outcome

**BARRIERE AL TRATTAMENTO DOMICILIARE:**

comorbidità, IR, anemia, alto rischio di sanguinamento, TVP estesa, necessità di terapia interventistica

# **CONCLUSIONI**

## **dell'analisi temporale dei dati del registro RIETE**

riduzione dei giorni di ospedalizzazione per i pazienti con TVP

**dal 2001 al 2012 progressivo aumento del trattamento a domicilio**

**nel 2012 ancora il 50% trattato in ospedale**

tendenza alla riduzione di tutte le cause di mortalità e sanguinamento correlate

R Morillo, et al.

DEEP VEIN THROMBOSIS MANAGEMENT AND OUTCOME TRENDS, 2001 TO 2014 Chest 2016

## Diapositiva 11

---

**pd1**

IL TRATTAMENTO A DOMICILIO NON E' ÈNALIZZANTE IN TERMINE DI MORTALITÀ PER SANGUINAMENTI MAGGIORI E  
RECIDIVA O COMPARSA DI TEP

pino dad; 01/05/2016

**NELLA PRATICA CLINICA PER QUALI PAZIENTI È  
POSSIBILE PENSARE ALLA GESTIONE  
DOMICILIARE O CON UN BREVE RICOVERO?**

**EP a basso rischio**

**TVP prossimale**

**TVP distale**

.

# **EMBOLIA POLMONARE PRATICA CLINICA**

## **STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO**

La gravità di un episodio di EP acuta viene classificata in base alla previsione di mortalità precoce correlata all'EP intesa come mortalità intraospedaliera o a 30 giorni

## Diapositiva 13

---

**pd2**

VORREI ORA PASSARE ALLA PRATICA CLINICA NELL'EMBOLIA POLMONARE POSSIAMO PENSARE A UNA GESTIONE A DOMICILIO O COMUNQUE CON UN BREVE RICOVERO OSPEDALIERO STRATIFICANDO IL RISCHIO SIA SIA IN BASE ALLE CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE E ALLA COMORBILITÀ SIA IN BASE ALLA PRESENTAZIONE CLINICA

pino dad; 01/05/2016

# PESI score<sup>1</sup> semplificato

## valutazione prognostica dei pazienti con EP acuta

<i>Età &gt; 80 anni</i>	<i>1 punto</i>
<i>Cancro</i>	<i>1 punto</i>
<i>Patologia cardiopolmonare o insufficienza cardiaca cronica</i>	<i>1 punto</i>
<i>Frequenza cardiaca &gt; 110 bpm</i>	<i>1 punto</i>
<i>Pressione arteriosa sistolica &lt; 100 mmHg</i>	<i>1 punto</i>
<i>Saturazione di O<sub>2</sub> &lt; 90%</i>	<i>1 punto</i>

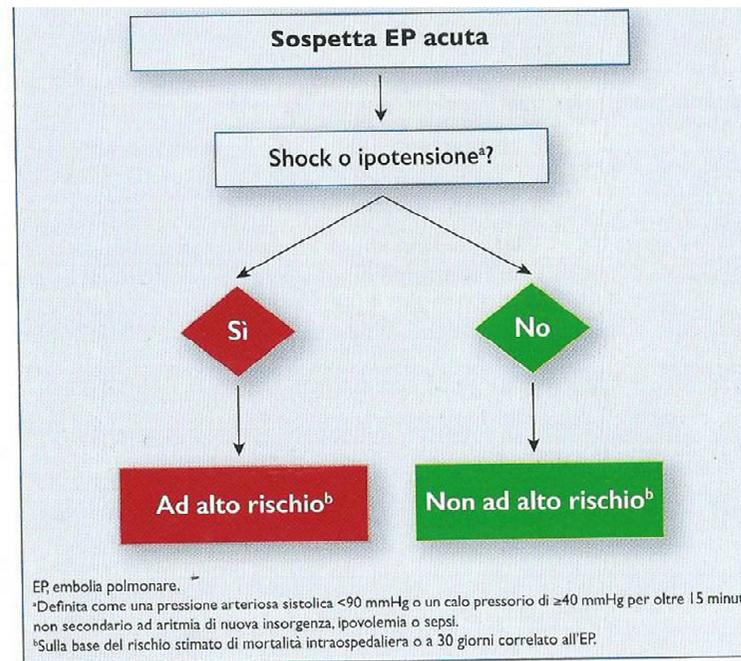
Classi di rischio

**0 punti**= rischio di mortalità a 30 giorni 1.0%

**> = 1 punto**= rischio di mortalità a 30 giorni 10.9%

# STRATIFICAZIONE CLINICA DEL RISCHIO EP ACUTA

EP ad alto rischio in presenza di shock o ipotensione persistente (definita come PA sistolica <90 o calo pressorio > 40 mmHg x oltre 15 minuti) e di EP non ad alto rischio in loro assenza.



# **CHEST 2016 ANTITHROMBOTIC THERAPY for VTE Disease**

## **Treatment of Acute Pulmonary Embolism Out of Hospital**

in patients with low-risk PE and whose home circumstances are adequate, we suggest treatment at home or early discharge over standard discharge (e.g. after first 5 days of treatment) (Grade 2B).

# THROMBOSIS RESEARCH

## SUBSEGMENTAL PULMONARY EMBOLISM: A NARRATIVE REVIEW

l'elevata sensibilità dell'angio TC polmonare per la diagnostica dell'EP ha portato a rilevare i difetti di riempimento periferici piccoli (2-3 mm) definiti come embolia polmonare subsegmentaria (SSPE) nonostante i notevoli aumenti di diagnosi di embolia polmonare minimi cambiamenti nella mortalità

# PAZIENTI CON SSPE TRATTAMENTO DOMICILIARE

- emodinamicamente stabili con sintomi clinici modesti
- più bassi livelli dei biomarkers
- incidenza più bassa di associazione con TVP prossimale
- minor modifiche ecocardiografiche rispetto ai pazienti con embolia polmonare che interessa i rami principali dell'arteria polmonare.

# RACCOMANDAZIONE IN PRESENZA DI SSPE

- Rivedere le immagini angioTC con un esperto radiologo
- Eseguire ecodoppler venoso arti inferiori per individuare la presenza di TVP sia per confermare il riscontro di TEP che per individuare i pazienti che necessitano di anticoagulazione
- Informare i pazienti con SSPE isolata dei pro e dei contro del trattamento anticoagulante
- Considerare un follow up ravvicinato senza anticoagulazione nei pazienti a basso rischio con SSPE isolata ( no cancro in fase attiva, no scompenso emodinamico, no segni ecocardiografici e non alterazione dei biomarkers, nessuna evidenza di trombofilia)

# TRATTAMENTO TVP PROSSIMALE

Selezionare i pazienti

Registro RIETE: non fornisce molte notizie su pazienti con interessamento prossimale

Valutare la presenza di comorbidità

Valutare rischio emorragico

# GESTIONE TVP PROSSIMALE

## ATTENZIONE

comorbilita'

Estensione prossimale con interessamento

asse ilaco-femorale

Pochi dati dal registro RIETE

## Diapositiva 21

---

**pd3**

REGISTRO RIETE NON DICE MOLTO SULLA GESTIONE A DOMICILIO IN BASE ALL'ESTENSIONE PROSSIMALE DELLA tvp IN QUANTO NEI PAZIENTI ARRUALATI NEL REGISTRO RIETE ERA RICHiesto DI SPECIFICARE SE LA TROMBOSI DETERMINAVA INTERESSAMENTO DELLA V POPLITEA E VEIVA DEFICINITA TVP PROSSIMAL QUELLA CHE INTERESSAVA LE VENE DALLA POPLITEA

pino dad; 01/05/2016

# GESTIONE DOMICILIARE TVP DISTALE ISOLATA

- esclusa dai trials clinici
- moderata accuratezza diagnostica del doppler
- non evidenze che il decorso clinico sia influenzato dalla terapia anticoagulante

# TRATTAMENTO TVP DISTALE

## LINEE GUIDA DUE APPROCCI:

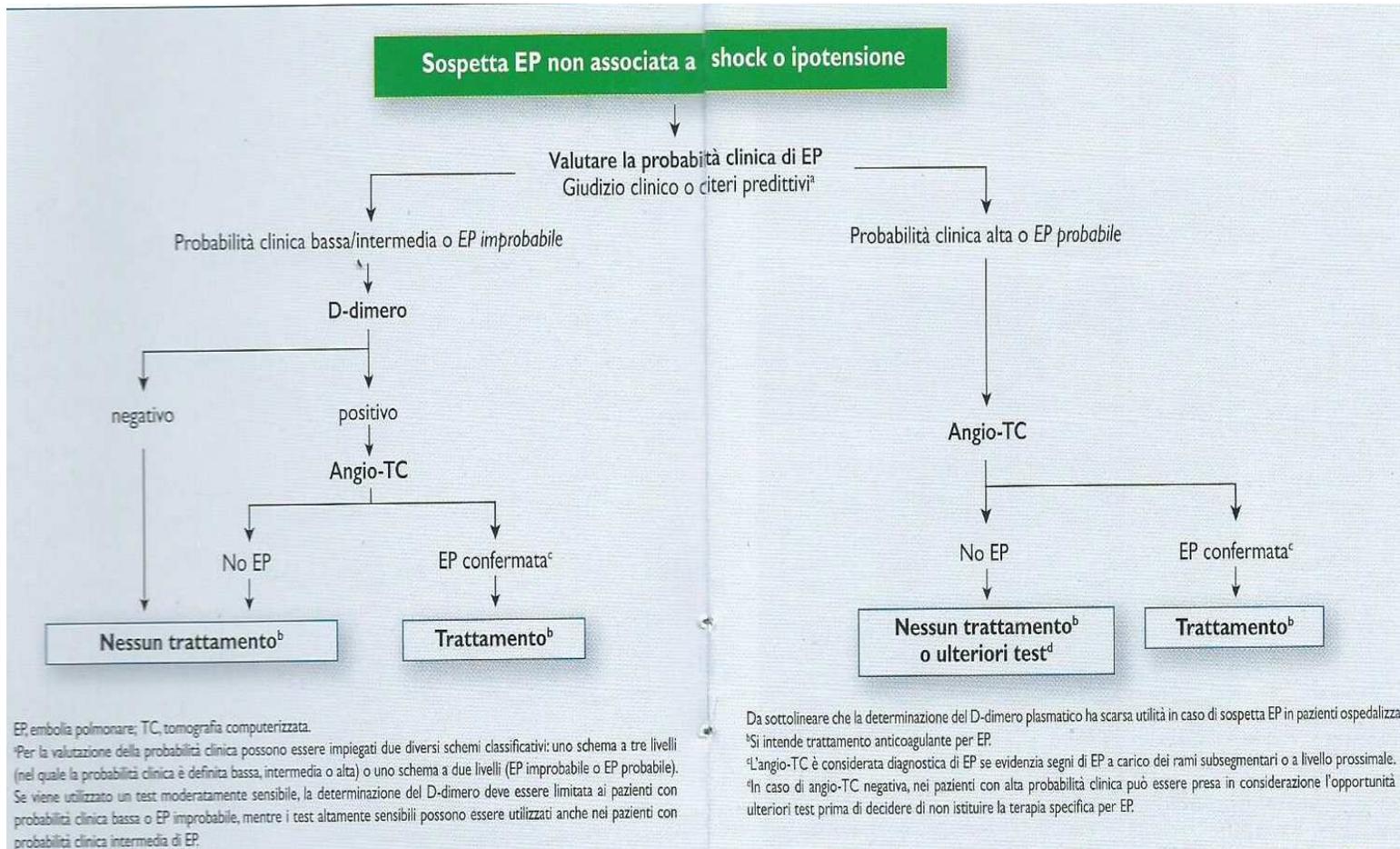
- trattare TVP distale come TVP prossimale
- osservare il paziente, eseguire ecodoppler seriati
- impostare la terapia anticoagulante solo in caso di interessamento vene prossimali

# FATTORI DI RISCHIO PER LA PROGRESSIONE PROSSIMALE TVP

- elevati valori d-dimero
- cancro attivo
- pregresso episodio di VTE
- fattori di rischio non rimovibili

# ALGORITMO DIAGNOSTICO

## ESC 2014



# TRATTAMENTO DEL TEV

1. AVK

2. EBPM/FONDAPARINUX/ENF

3. DOAC: apixaban

dabigatran

rivaroxaban

# **CHEST 2016 ANTITHROMBOTIC THERAPY** **for VTE Disease**

## **Choice of Long-Term (First 3 Months) and Extended (No Scheduled Stop Date) Anticoagulant**

1. In patients with proximal DVT or PE, we recommend long-term (3 months) anticoagulant therapy over no such therapy (Grade 1B).
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 VKA therapy (all Grade 2B)  
For patients with DVT of the leg or PE and no cancer who are not treated with dabigatran, rivaroxaban, apixaban or edoxaban, we suggest VKA therapy over LMWH (Grade 2C).

# VANTAGGI PRATICI DELL'UTILIZZO DI DOAC vs TRATTAMENTO TRADIZIONALE

Somministrazione orale dal momento della diagnosi

Breve periodo di anticoagulante parenterale

Non necessario monitoraggio con esami di laboratorio

# RACCOMANDAZIONE IN PRESENZA DI SSPE

- Rivedere le immagini angioTC con un esperto radiologo
- Eseguire ecodoppler venoso arti inferiori per individuare la presenza di TVP sia per confermare il riscontro di TEP che per individuare i pazienti che necessitano di anticoagulazione
- Informare i pazienti con SSPE isolata dei pro e dei contro del trattamento anticoagulante
- Considerare un follow up ravvicinato senza anticoagulazione nei pazienti a basso rischio con SSPE isolata ( no cancro in fase attiva, no scompenso emodinamico, no segni ecocardiografici e non alterazione dei biomarkers, nessuna evidenza di trombofilia)

# PERCHE'?

Non c'è consenso tra gli esperti riguardo la gestione di SSPE prendere una decisione su base individuale per l'avvio della terapia anticoagulante.

Gli studi retrospettivi esaminati non avevano evidenziato recidiva di TEV nei pazienti che non erano stati trattati

# GUIDANCE FOR THE PRACTICAL MANAGEMENT OF THE DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS (DOACs) IN VTE TREATMENT Anticoagulation Forum

## DOAC

hanno dimostrato una efficacia comparabile al warfarin e un più basso rischio di sanguinamento tra i pazienti con VTE acuto

Nel prolungamento della terapia per la prevenzione secondaria del TEV

i dati di sicurezza sono forti

# TEV E TROMBOFILIA

Negli studi clinici esaminati dagli autori:

pazienti con trombofilia non hanno avuto differenze nella recidiva di TEV rispetto a quelli in trattamento con warfarin,

al contrario

pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi

in alcuni casi hanno avuto un fallimento della terapia con DOAC

quindi cautela nell'iniziare i DOAC nei pazienti con alto stato protrombotico come i pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi

necessari ulteriori dati

# TEV E CANCRO

4 meta-analisi di trials clinici su VTE trattato con DOAC includevano circa 1000 pazienti con cancro (pazienti con storia positiva per cancro ed alcuni con cancro attivo)

hanno dimostrato una uguale efficacia e sicurezza dei DOAC rispetto al trattamento convenzionale con AVK in overlapp con EBPM (LMWH)

studi precedenti che includevano circa 2000 pazienti con cancro attivo hanno indicato che gli AVK erano inferiori nel lungo termine alla LMWH per il trattamento del VTE correlato al cancro.

Non abbiamo studio che ci dicono che l'efficacia dei DOAC è paragonabile a quella LMWH nei pazienti con cancro attivo, pertanto in questi pazienti la terapia di prima scelta è LMWH

# TERAPIA CON DOAC

## SINGLE DRUG APPROACH

- APIXABAN 10 MG X 2 AL GIORNO X 7 GIORNI E PROSEGUIRE CON 5 MG X 2
- RIVAROXABAN 15 MG X 2 VOLTE AL GIORNO X 3 SETTIMANE E PROSEGUIRE CON RIVAROXABAN 20 MG 1 CP AL GIORNO

# TERAPIA CON DOAC

DABIGATRAN 150 MG X 2

DOPO ALMENO 5 GIORNI TRATTAMENTO  
ANTICOAGULANTE PARENTERALE

Dopo 80 anni o terapia con verapamil  
riduzione filtrato glomerulare <50 ml/min

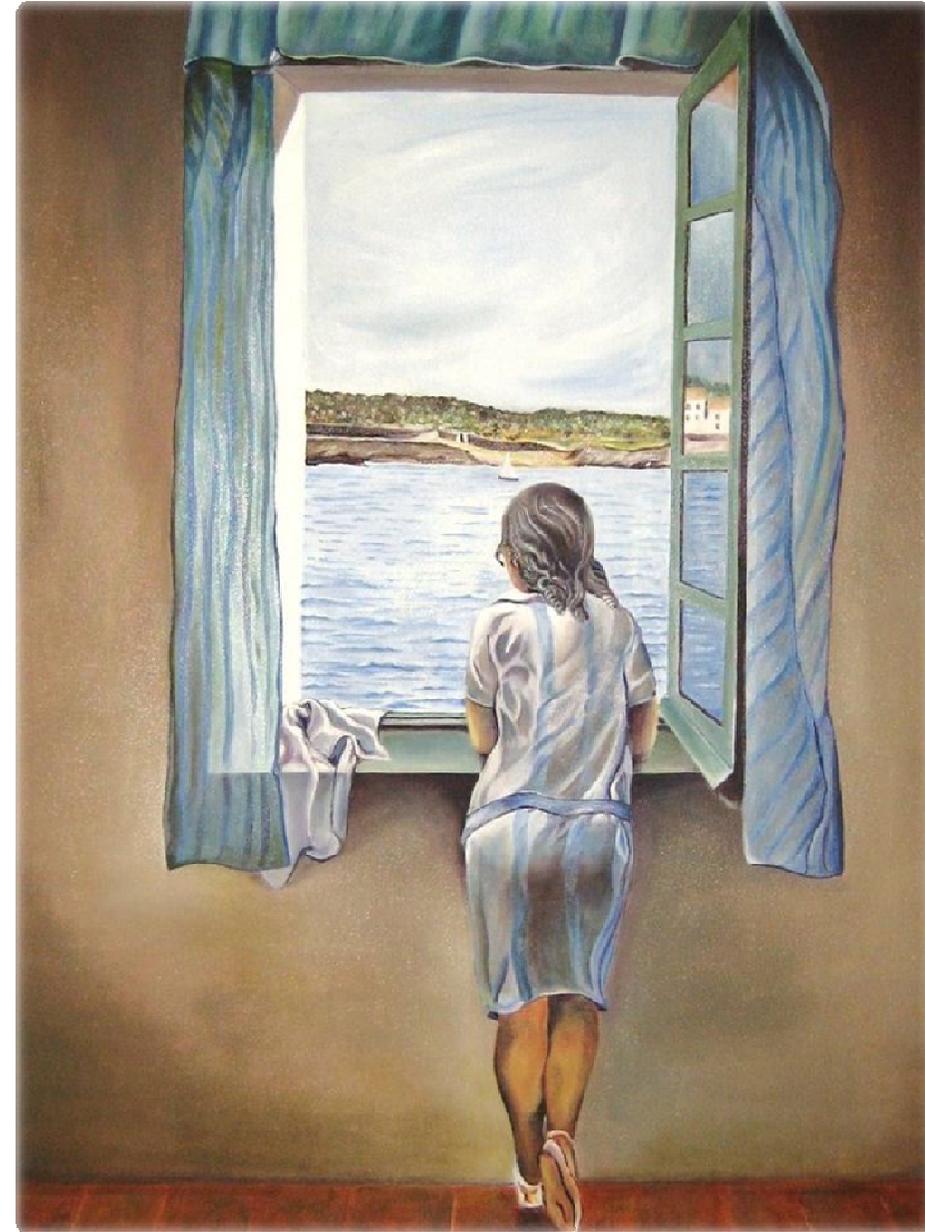
DABIGATRAN 110 MG x 2

# ASPETTI FAVOREVOLI X DOAC

- non e' necessaria embricazione
- buon profilo di efficacia e sicurezza nei confronti del warfarin
- utilizzo nell'ep senza shock
- nel proseguimento della terapia anticoagulante a tempo indefinito buon profilo di sicurezza con apixaban 2.5 mg 1 cp x 2
- antidoto x dabigatran

## DOAC E GESTIONE DOMICILIARE DEL TEV

- TVP ed EP a basso rischio
- pazienti motivati
- rete familiare
- non comorbilita'
- facilita' d'accesso ai servizi x follow up



# TAKE HOME MESSAGE

- Paziente in buone condizioni di salute
- non severe comorbidità, non alto rischio emorragico,
- facilità all'accesso in ospedale per le visite di follow up ed accertamenti strumentali
- pazienti con cancro che mal tollerano lunghi periodi di ospedalizzazione

## ESSENZIALE

- motivazione del paziente.
- supporto familiare a domicilio con i pazienti anziani

# COME GESTIAMO TEV NELLA NOSTRA REALTA'

## ATTIVITA' DEL CENTRO EMOSTASI

- ambulatorio doppler dedicato
- possibilita' di eseguire esami urgenti
- valutazione specialistica per impostare la terapia anticoagulante
- prescrizione DOAC
- accesso diretto per i nostri pazienti senza appuntamento per urgenze

## Diapositiva 39

---

**pd9**

quindi mi sembra di poter dire che considerata l'organizzazione della nostra attività clinica ci sono le premesse per incentivare il trattamento domiciliare considerati i risultati degli studi clinici e la sicurezza dei doac

pino dad; 02/05/2016

