



Ospedale
Sacro Cuore - Don Calabria

LE TROMBOSI VENOSE PROFONDE: DIAGNOSI E TRATTAMENTO

NEGRAR, 21 SETTEMBRE 2015

dr. R. G. Padovani

**LE TROMBOSI
VENOSE
PROFONDE:
DIAGNOSI E
TRATTAMENTO**

1) Dimensioni del problema

2) Diagnosi

Clinica

Laboratorio

Diagnostica
strumentale

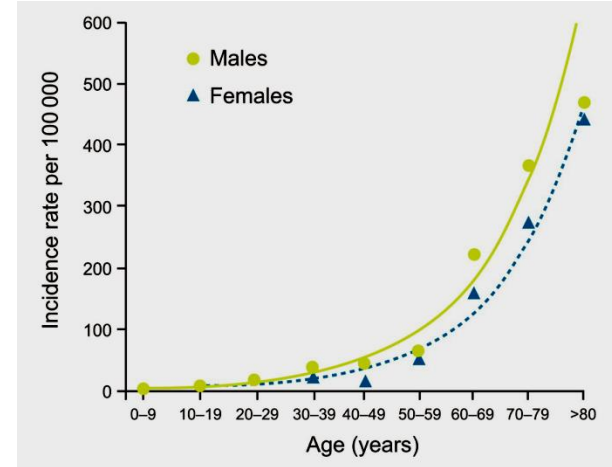
3) Terapia

4) Gestione della terapia

1) Dimensioni del problema

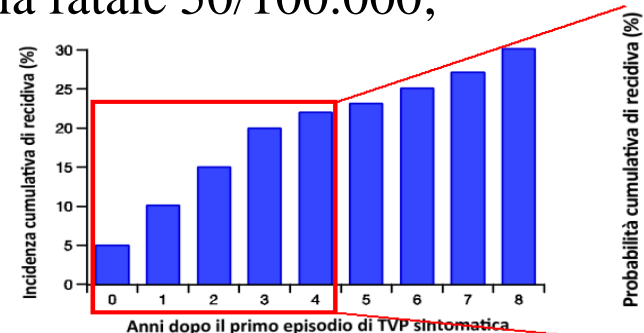
TEV: dato nosografico che comprende TVP e/o EP

-160/100.000 casi/anno { 20-29 aa: 11/100.000
80-89 aa: 263/100.000



-3° causa di morte per malattia cardiovascolare dopo IMA ed Ictus (1° nelle giovani donne)

-Rilevante per { Morbilità
Mortalità (esordio con embolia fatale 50/100.000;
non fatale 20/100.000)
Sequele invalidanti
Alta percentuale di recidiva



In un modello epidemiologico del 2004 su una popolazione complessiva europea di 454.000.000 di abitanti si sono rilevate 317.000 decessi correlati a TEV.

Il 34% di morte improvvisa

Il 59% per TEV non diagnosticata nel corso della vita

Solo il 7% dei deceduti aveva avuto diagnosi di TEV

ANCORA ALTRI NUMERI, PIU' SELEZIONATI

- Si stima che il 20% di tutti i casi di TEV sia associato a CR in fase attiva
- la TEV è la seconda causa di morte nei pazienti neoplastici (minore sopravvivenza rispetto ai controlli oncologici privi di TEV)
- La TEV è presente nel 5-35% dei pazienti oncologici
- I pazienti con TEV idiopatico presentano neoplasia nel 10% dei casi nel giro di 12-18 mesi
- L'incidenza di TEV nel CR è quattro volte superiore rispetto alla popolazione non oncologica
- L'incidenza di TEV in corso di terapia è sette volte maggiore rispetto al controllo

L'emostasi è un processo normale di riparazione del danno vasale o tessutale attraverso un sistema in equilibrio tra formazione e dissoluzione del trombo:

- vasocostrizione

- attivazione (con adesione) piastrine con rilascio dei fattori attivanti la catena coagulativa (emostasi primaria)

- attivazione della cascata coagulativa con conversione del fibrinogeno in fibrina (emostasi secondaria)

- attivazione alla formazione di plasmina dal plasminogeno per contenere lo sviluppo del coagulo solo in sede lesionale

CASCATA COAGULATIVA E SUO VOCABOLARIO



AT III - PM 58.000 Da (cofattore H)

FATTORE	SINONIMO
I	fibrinogeno
II	protrombina
III	tromboplastina tissutale
IV	calcio
V	proaccelerina
VII	proconvertina
VIII	globulina antiemofilica (AHG)
IX	fattore Christmas: componente tromboplastinico plasmatico (PTC)
X	fattore Stuart-Prower
XI	Antecedente tromboplastinico plasmatico (PTA)
XII	fattore Hageman
XIII	fattore stabilizzante della fibrina
proteine C e S	
plasminogeno	

C INATTIVA V° a e VIII° a

S INATTIVA V° TRAMITE PROT. C ATTIVATA

IIa = Trombina

X = *sin.* Protrombinasi

Mantiene la piena validità l'ipotesi eziopatogenetica di Virchow:

-**Stasi**: L'immobilizzazione favorisce il rallentamento del flusso e i fenomeni di turbolenza nelle tasche valvolari con scarsa mobilizzazione dei fattori coagulanti attivati.

-L'**Ipercoagulabilità** (primitiva o acquisita) può essere legata anche ad inefficienza del sistema fibrinolitico.

-La **lesione di parete** verosimile nella chirurgia ortopedica maggiore e pelvica nonché nella patologia diretta iatrogena o traumatica

Equilibrio del sistema emostatico tra:

Effetto procoagulante

Fattori congeniti:

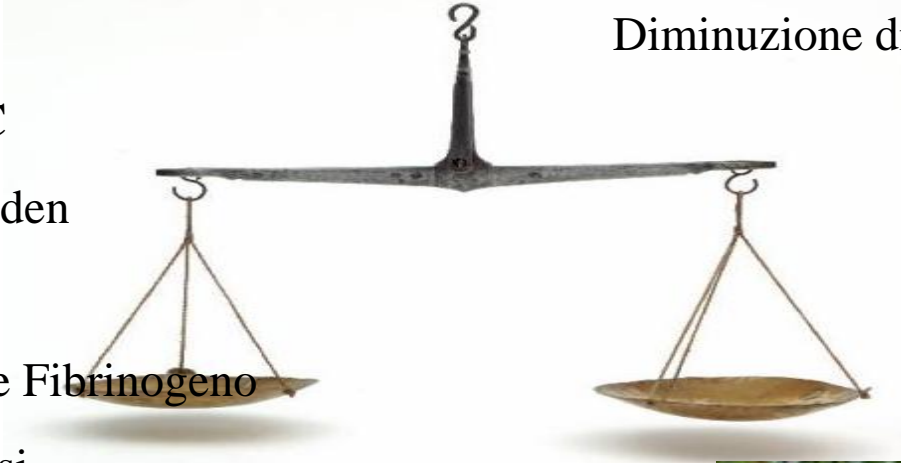
- Deficit prot.S e C
- Mut. Fatt. V° Leiden
- ACP Resistance
- **↑** Fattore VIII° e Fibrinogeno
- **↓** AT e Fibrinolisi
- Mutazione Protrombina
- Aumento Omocisteinemia

Fattori Acquisiti:

- CR
- Sindrome nefrosica
- Terapia estroprogestinica
- Diabete, dislipidemia
- Gravidanza e puerperio

Effetto anticoagulante

Diminuzione di plasmina



FATTORI DI RISCHIO

ELEVATO

- Età maggiore di 75 aa
- Pregressa TEV
- Pregressa TVS
- Trombofilia
- Puerperio
- Chir. Maggiore o ortopedica
- Traumi
- Neoplasie
- Scompenso III°-IV° NYHA
- IMA ed ICTUS
- Paralisi – immobilizzazione
- Ricovero Terapia intensiva



MEDIO

- 60-75 aa.
- Familiarità TEV
- Gravidanza
- Terapia E.P.
- Obesità
- TIA (non in terapia)
- IRC
- Aumento Omocistinemia
- Scompenso I°-II° NYHA
- Broncopneumopatia acuta
- Sepsi (salmonella)
- Malattie mieloproliferative



BASSO

- 40-60 aa.
- Sesso Maschile
- Viaggi di oltre 6 h
- Cirrosi
- Diabete
- TIA (in terapia)
- Gruppo sanguigno non 0
- BPCO
- PAD (Mal Art Perif)
- Antipsicotici



2) Diagnosi

In molti casi la TEV è clinicamente silente.

- quasi l'80% delle TVP
- più del 50% delle TVP prossimali
- fino al 50% dei pazienti con TVP sintomatiche può avere una EP asintomatica e
- meno di 1/3 dei pazienti con EP mostra segni o sintomi di TVP
- il 60-80% delle EP sono silenti**

Difficoltosa in assenza di elementi patognomonicici con clinica spesso sfumata. Percorso diagnostico articolato attraverso:

- Score di Wells
- Supporto laboratoristico con dosaggio di Ddimero
- Supporto strumentale ecografico

N.B.: il dosaggio del didimero con valori nella norma consente di escludere sostanzialmente la presenza di malattia trombotica; l'incremento del valore di Ddimero si associa a malattie infiammatorie, a neoplasia, fasi post chirurgiche o post traumatiche, ictus e fibrillazione atriale cronica, quindi non patognomonicico di malattia trombosante

SCORE DI WELLS

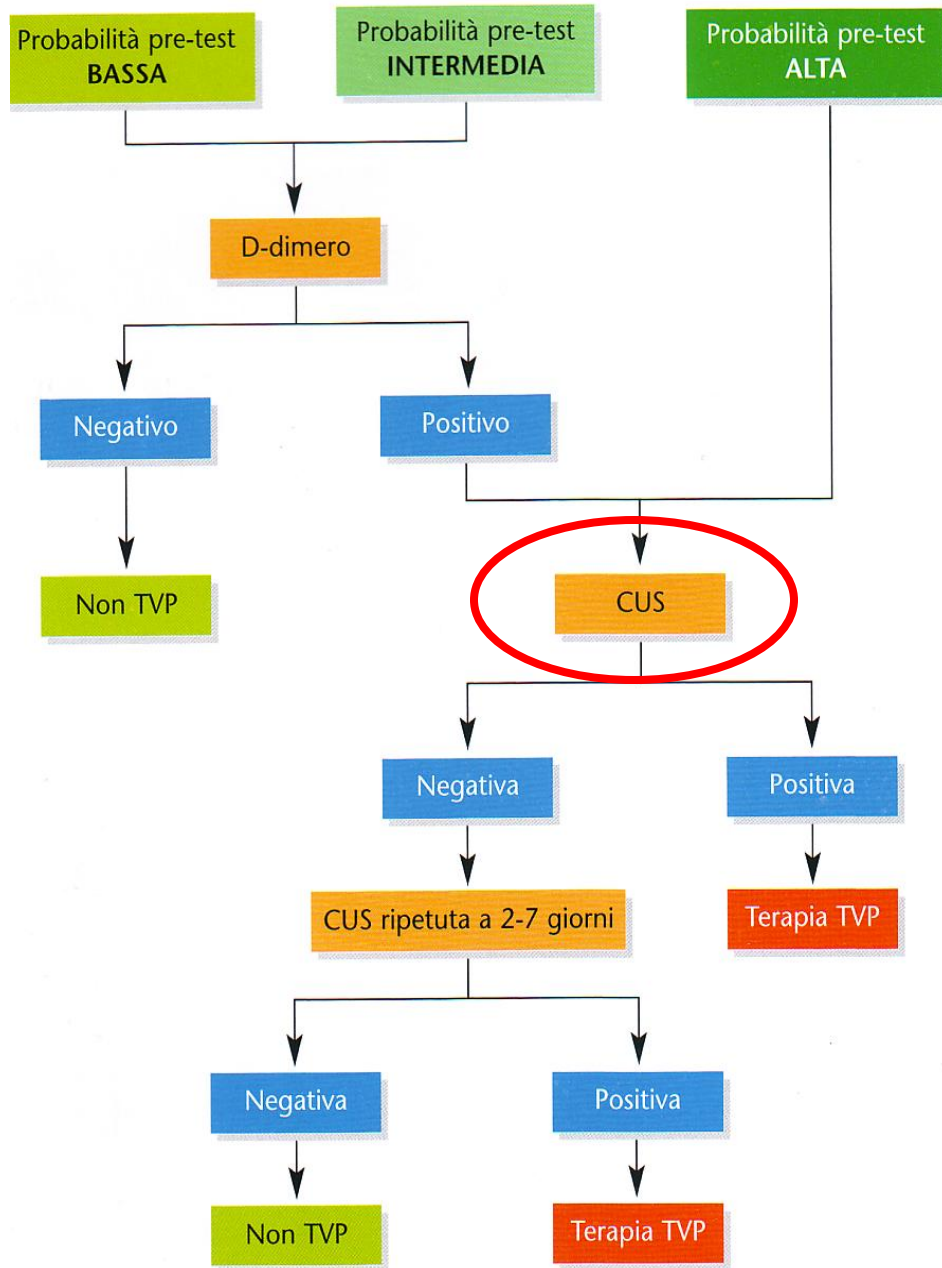
Rischio di malattia e TVP

Metodo clinico di predittività della trombosi venosa profonda
(Wells et Al., Lancet 1997)

PATOLOGIA E/O SINTOMI	Punteggio
Tumore in fase attiva (terapia in atto o praticata nei 6 mesi precedenti od in cura palliativa)	1
Paralisi, paresi od immobilizzazione recente (es.gesso) di un arto inferiore	1
Dolorabilità lungo il decorso di una vena profonda	1
Gonfiore di un arto inferiore	1
Edema con fovea di un arto sintomatico	1
Arto aumentato di dimensioni (>3 cm.), rispetto al controlaterale (la misura deve essere eseguita 10 cm. al di sotto della tuberosità tibiale).	1
Vene superficiali ectasiche (non varicose)	1
Diagnosi alternativa o più probabile della TVP	-2

CALCOLO DELLE PROBABILITA'	
ALTA	≥ 3
MEDIA	1 o 2
BASSA	≤ 0

FLOW CHART



METODICHE DI DIAGNOSTICA VASCOLARE

- Indagine flebografica: Gold standard; scarso impiego per la sua invasività.
- Indagine T.A.C. vascolare: trova impiego soprattutto nella diagnostica dell'embolia polmonare e nella diagnosi di distretti prossimali (pelvico, iliaco e cavale)
- Studio R.M.N. vasale: capacità diagnostica ed indirizzo operativo sostanzialmente sovrapponibile all'indagine T.A.C. con mezzo di contrasto a ridotta potenzialità lesiva.
- Ecocolordoppler: indagine di più ampio impiego per screening diagnostico precoce e controllo evolutivo di patologia. Trova maggior limitazione nello studio dei tratti venosi più periferici.



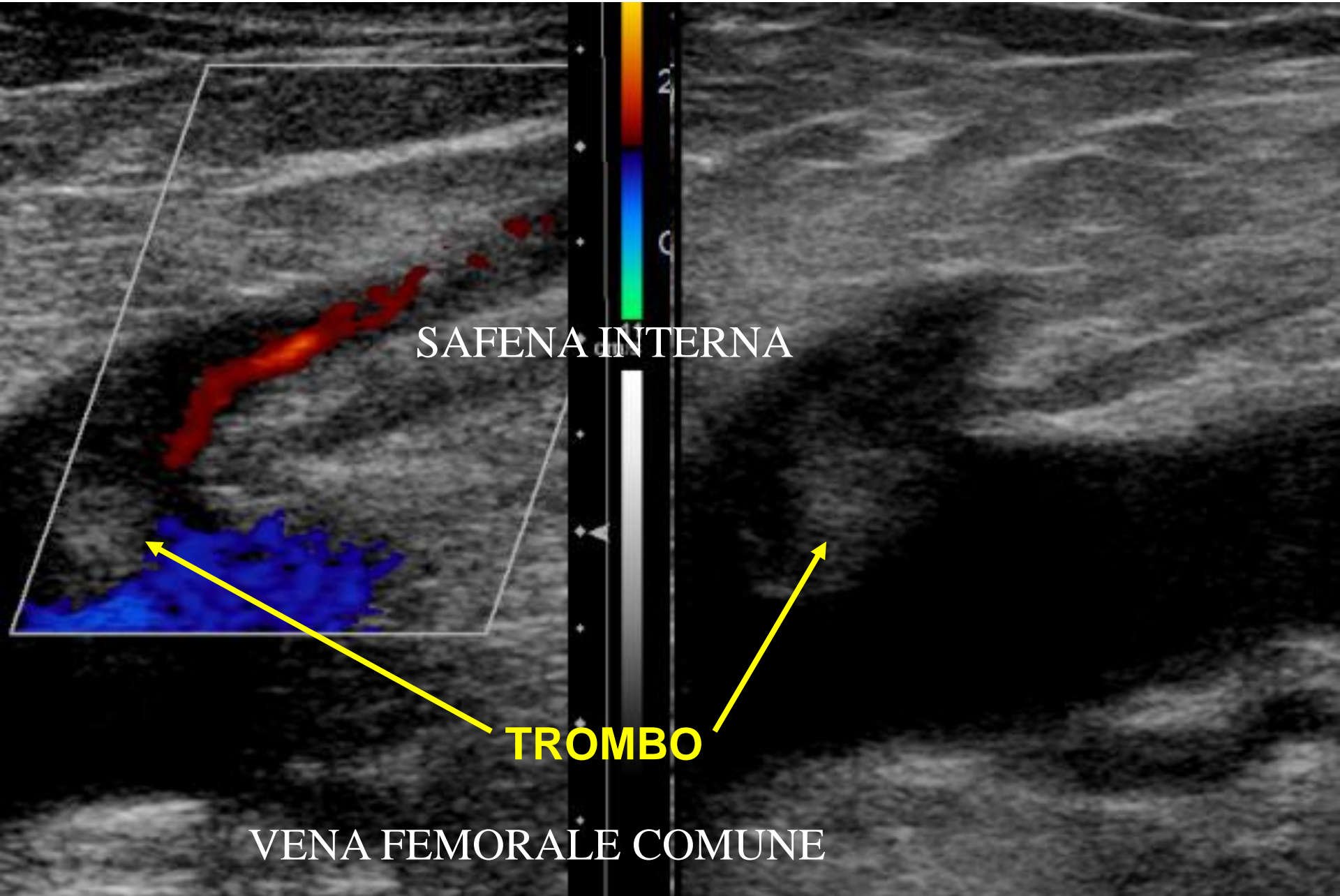
Diagnostica strumentale

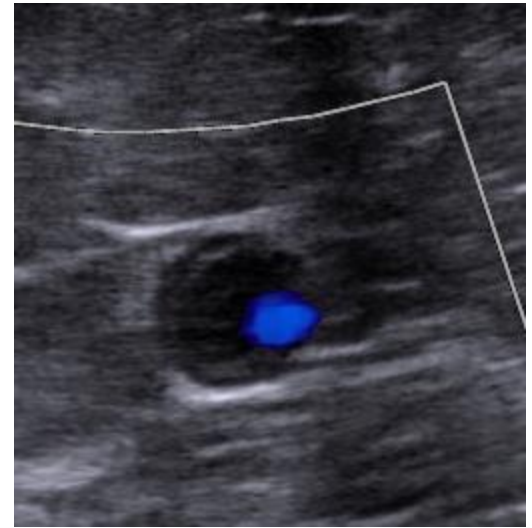
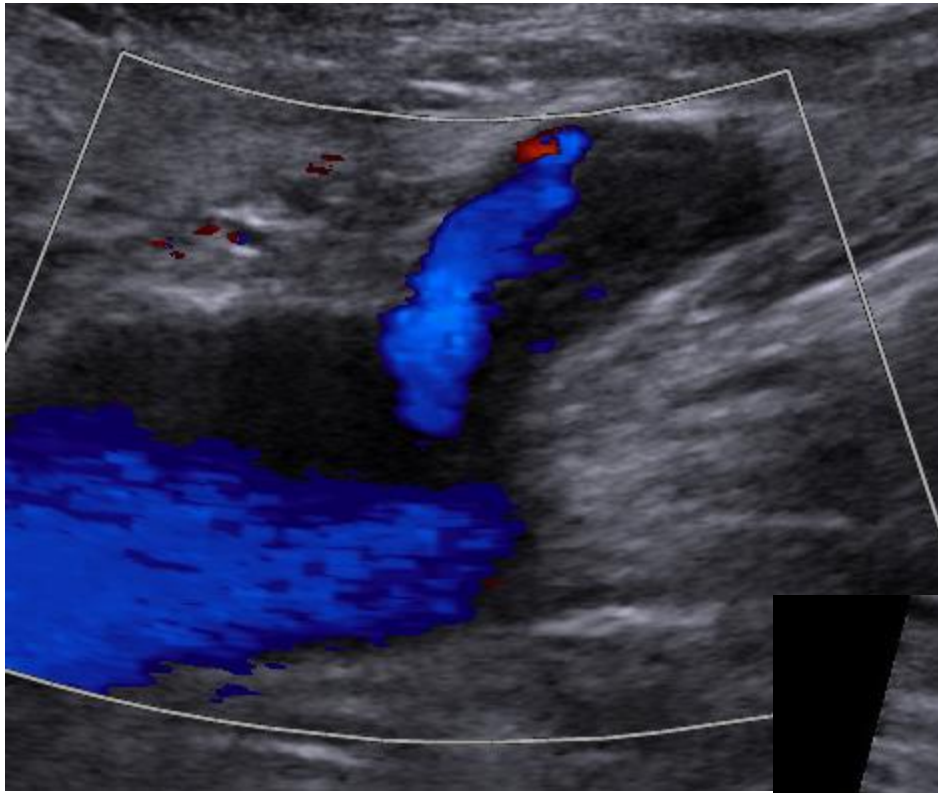
ULTRASONOGRAFIA: 97% di sensibilità e specificità nei tratti prossimali (poplitei e femorali), mentre la perde nei tratti sottogenicolari (sensibilità del 50-75% e specificità del 90-95%) con la semplice metodica di compressione vasale.

Maggiore attendibilità dell'esame mediante mappaggio del sistema venoso attraverso:

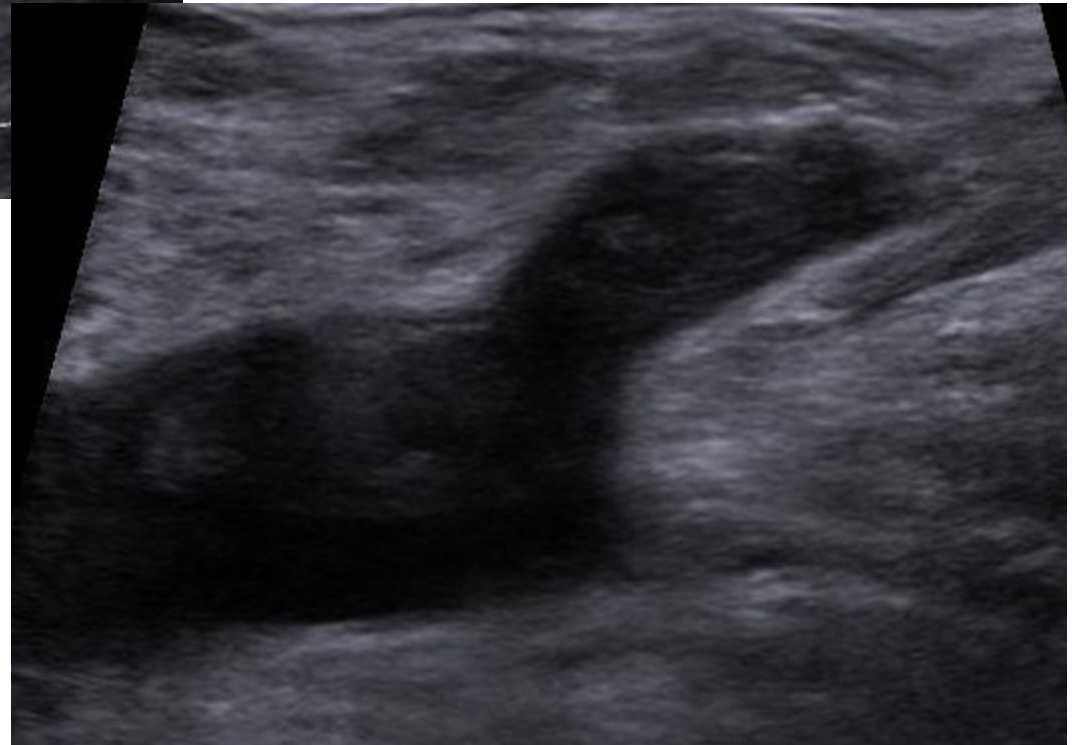
- manovra compressiva (CUS)
- analisi bi-mode (individuazione diretta del trombo con studio dei rapporti di parete)
- valutazione flussimetrica con colordoppler

**TROMBOSI SAFENA INTERNA ALLA CROSSE CON TROMBO PROTRUDESCENTE
NEL LUME DELLA VENA FEMORALE COMUNE**





Crosse safeno-femorale





TROMBOSI POPLITEA

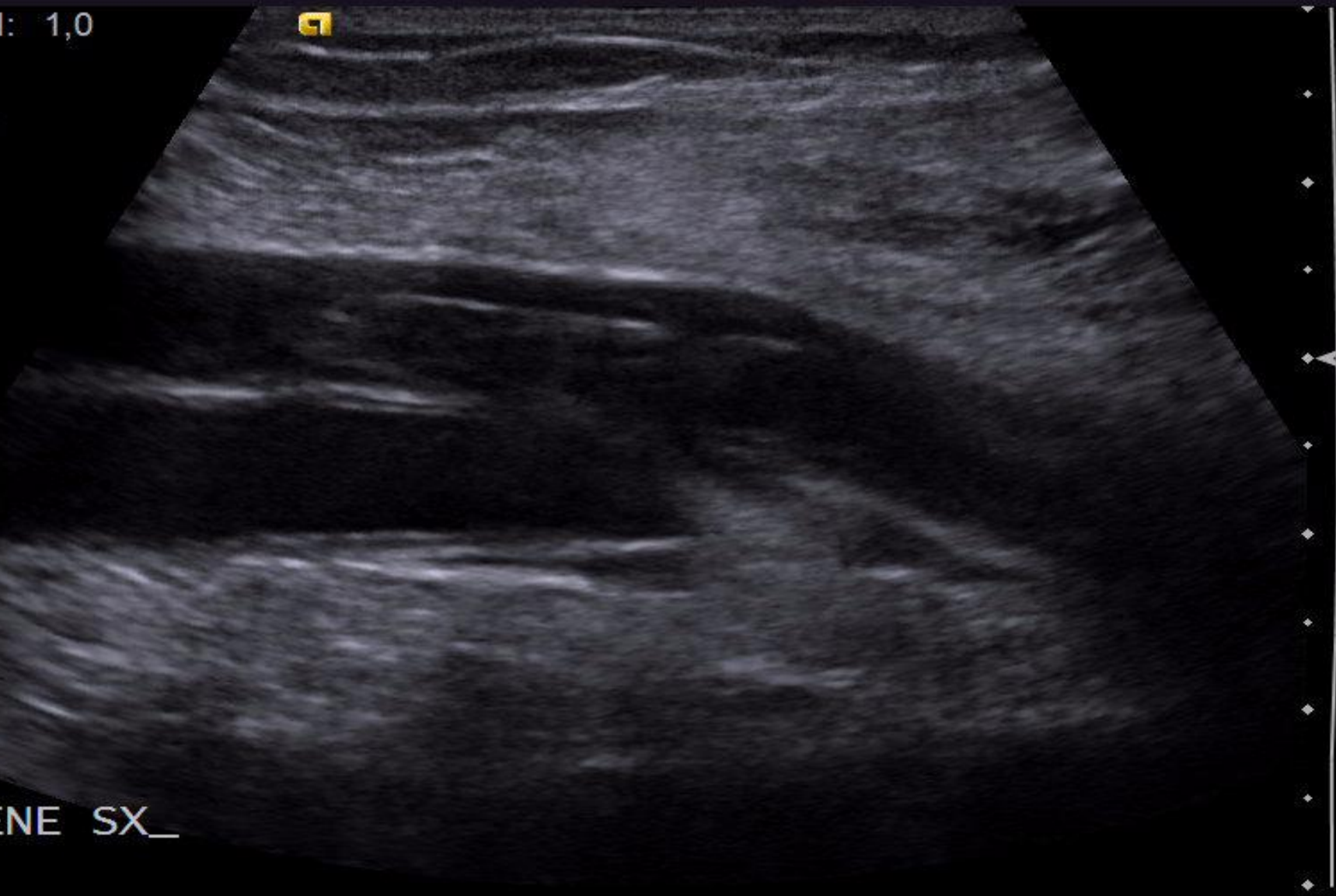
This is a longitudinal B-mode ultrasound image of a popliteal vein. The vessel lumen is the dark, anechoic region on the left. The vessel wall is visible on the right. A large, dark, hypoechoic area is present within the vessel lumen, indicating a thrombus. The vessel wall appears slightly thickened and irregular.



TROMBOSI SAFENA ESTERNA

This is a longitudinal B-mode ultrasound image of the external saphenous vein. The vessel lumen is the dark, anechoic region on the left. The vessel wall is visible on the right. A large, dark, hypoechoic area is present within the vessel lumen, indicating a thrombus. The vessel wall appears slightly thickened and irregular.

1: 1,0



LINE SX_

SI
9L4 /
Gene
2D —
THI /
2 dB /
SC 2 /
Mapp

22fps

5cm

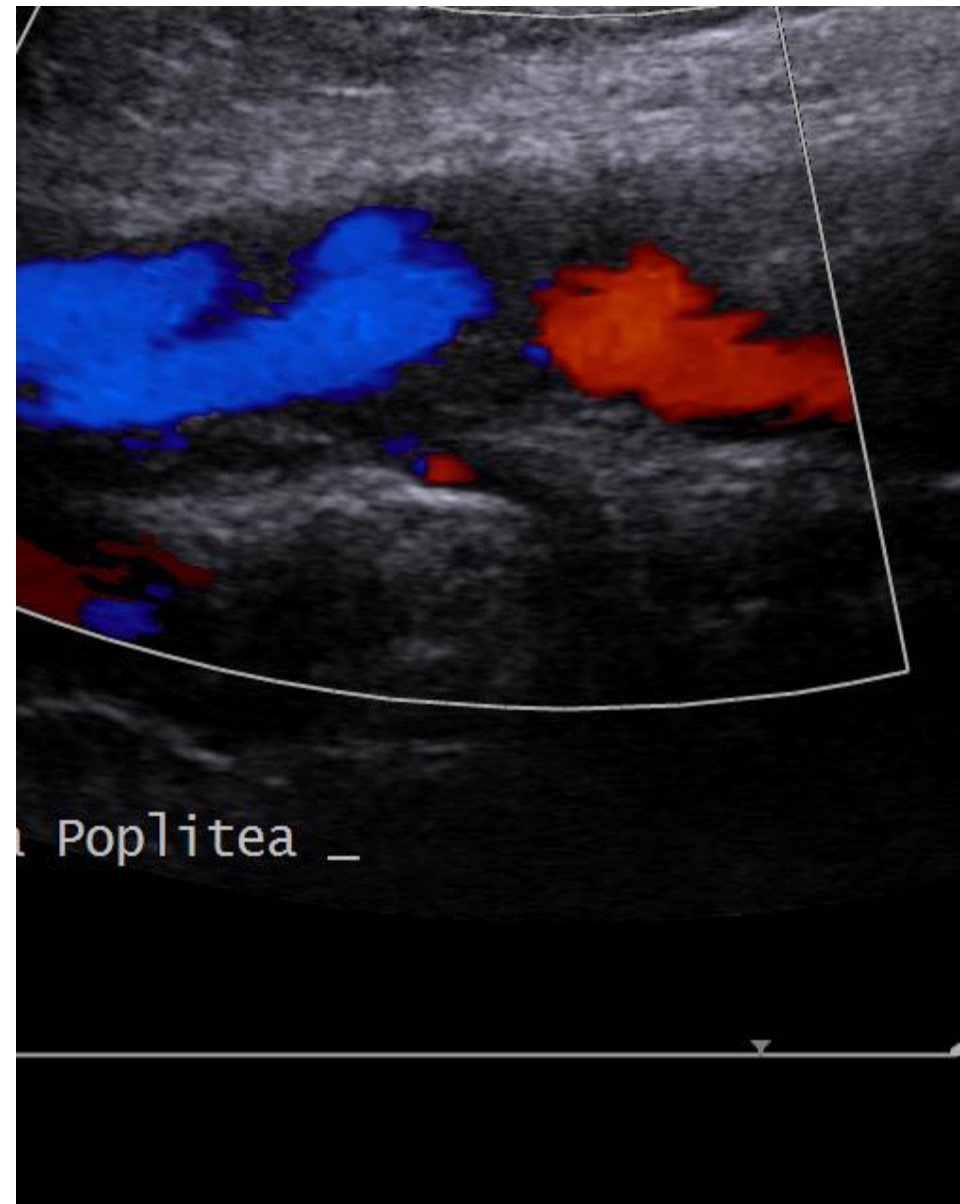
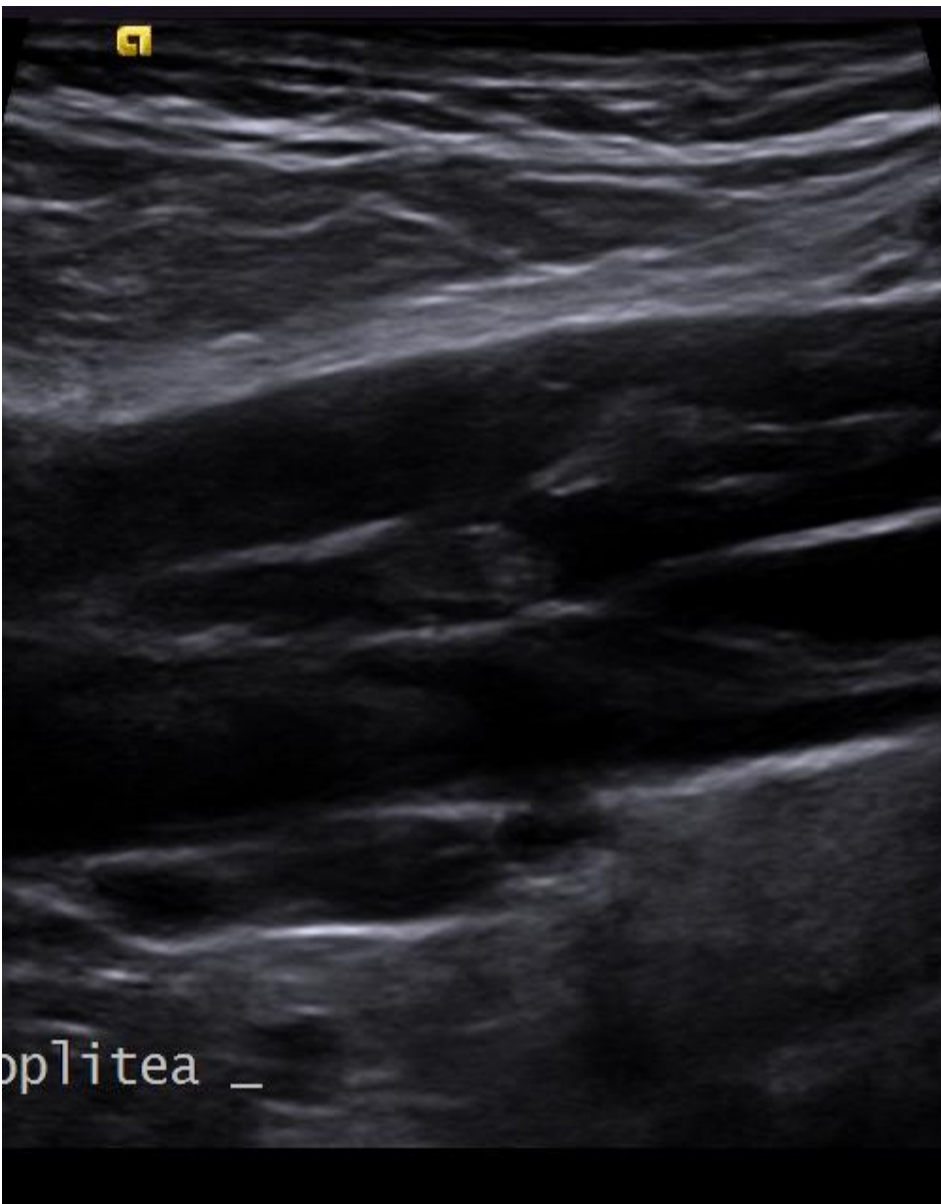
Diagnostica ultrasonografica

Possibilità

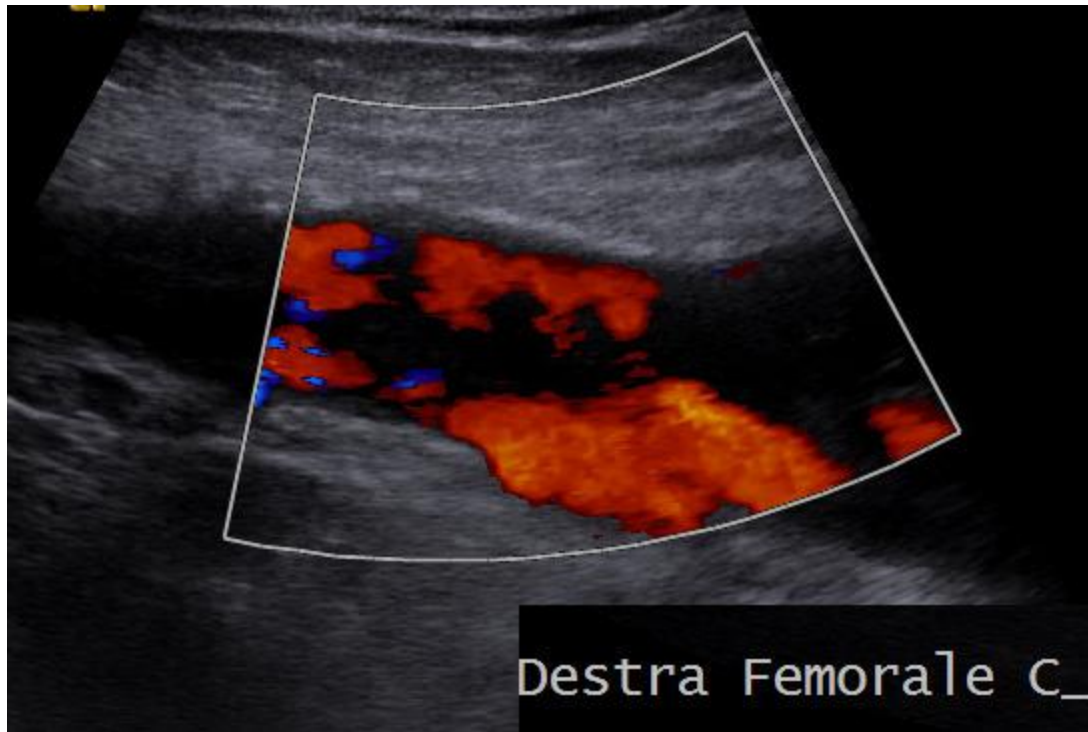
- Esteso mappaggio del letto vascolare del tratto distale degli arti inferiori fino al distretto iliaco-cavale
- Studio dell'estensione del trombo
- Valutazione dell'ecogenicità del trombo
- Evoluzione del trombo verso la ricanalizzazione

Limiti

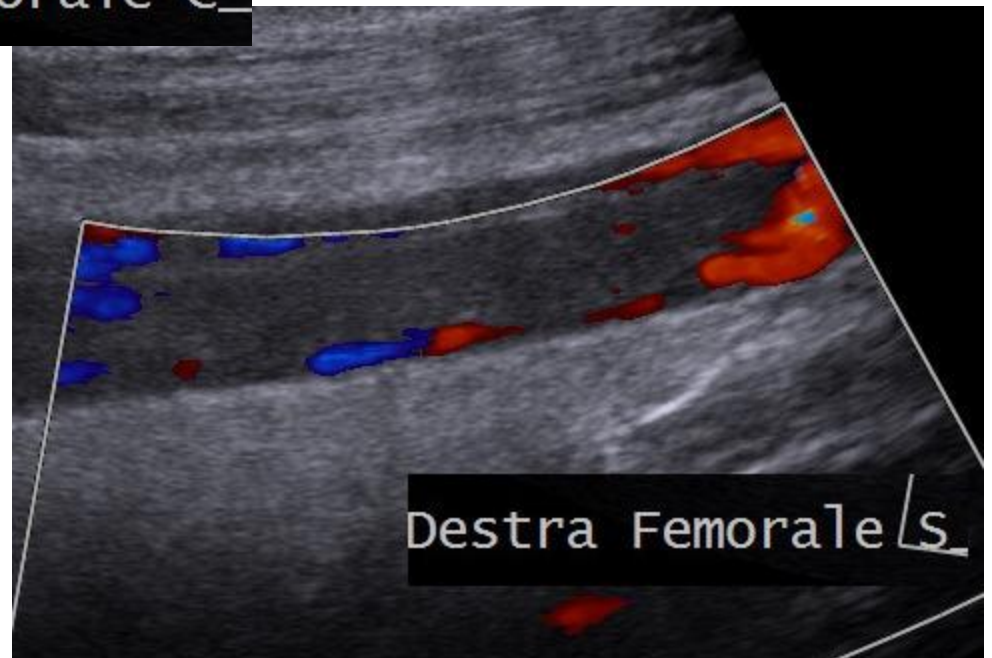
- Sensibilità minore nei tratti distali e a livello addominale
- In sospetta TVP recidiva possibile diagnosi in segmento diverso dal letto venoso precedentemente interessato
- Difficilissimo riconoscimento su residuo trombotico, superiore a 4 mm. con ecogenicità non uniforme

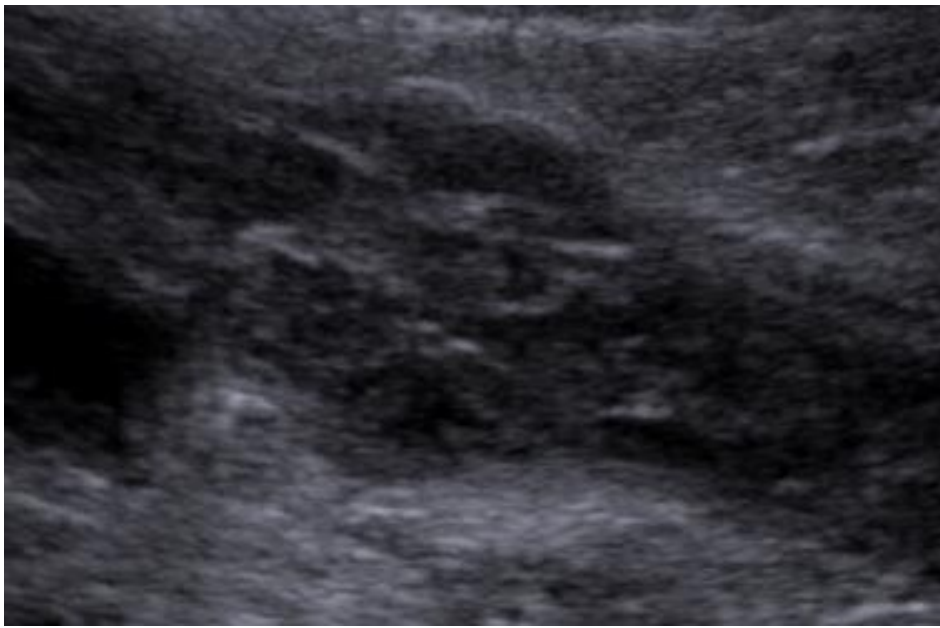


Retrombosi?

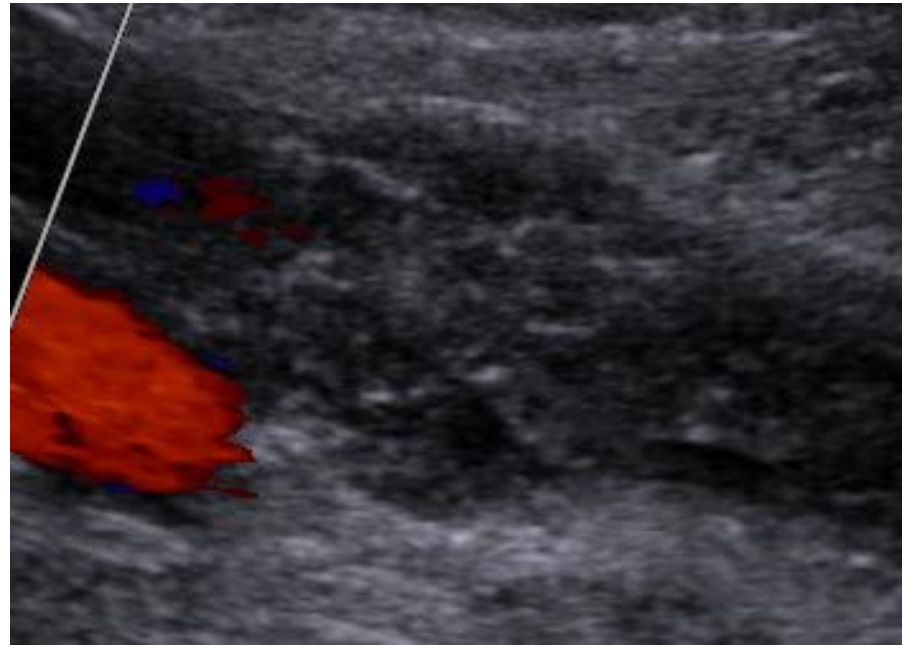
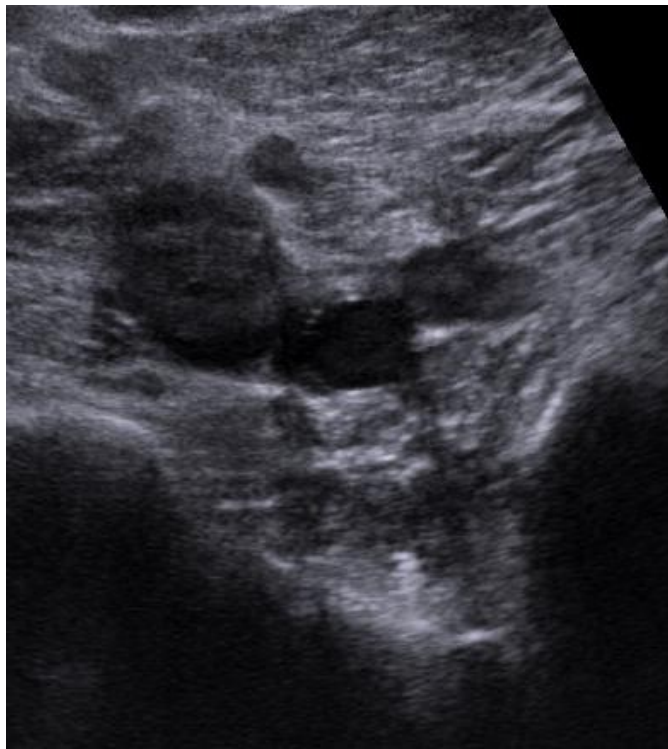


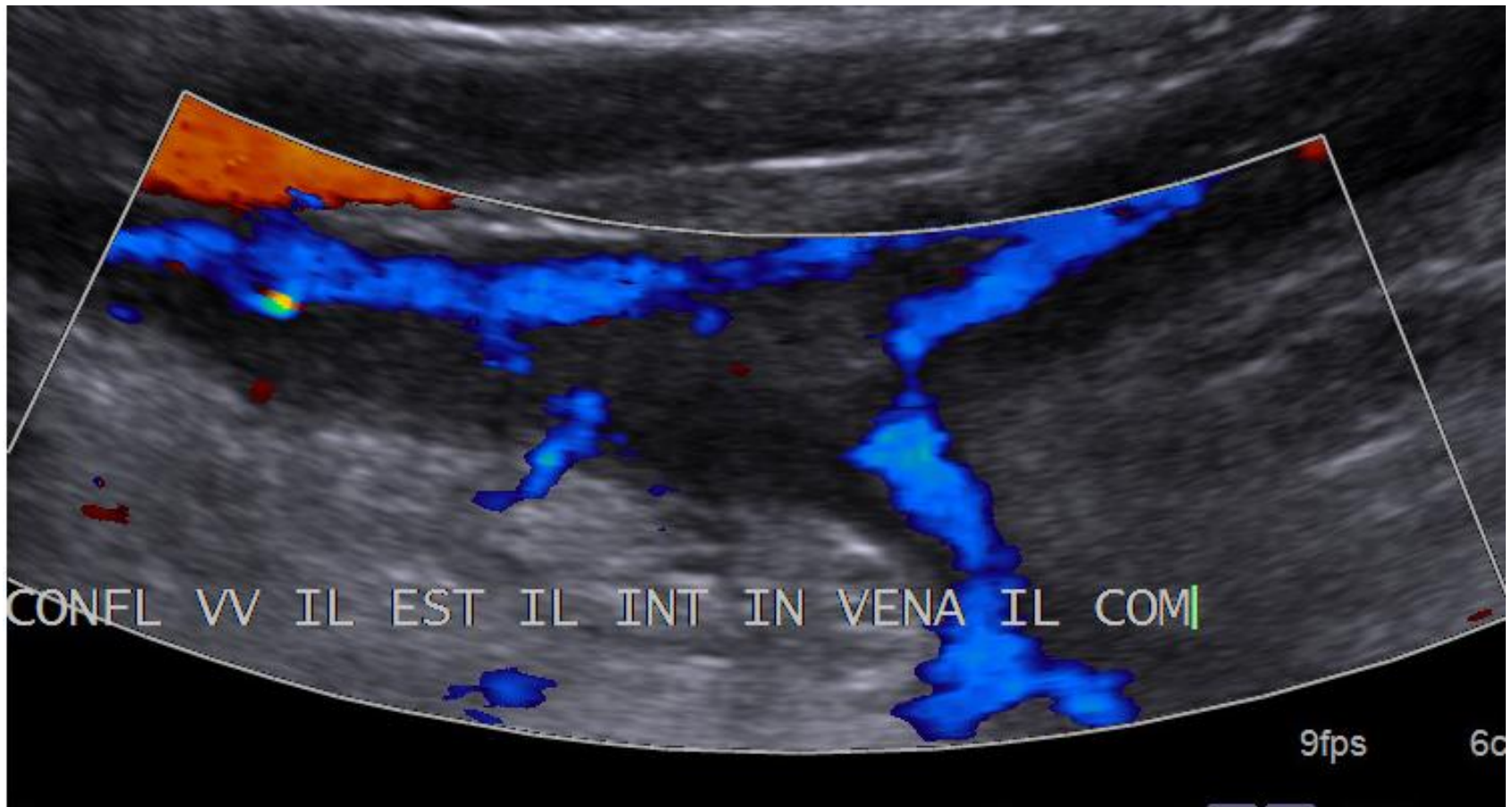
Paziente maschio, anni 62.
Neoplasia addominale con
progressivo edema
ascendente dell'arto dx



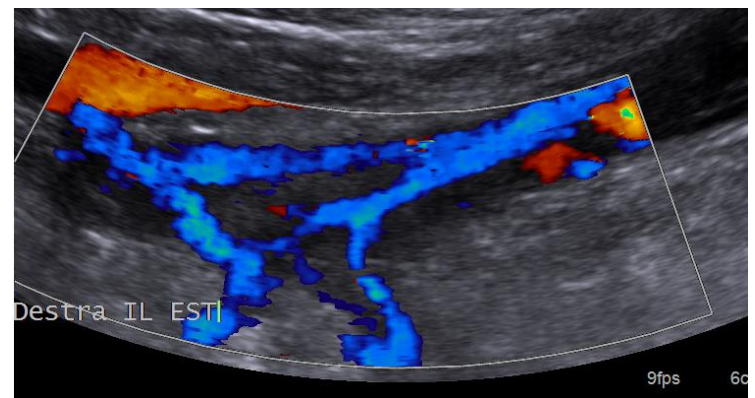


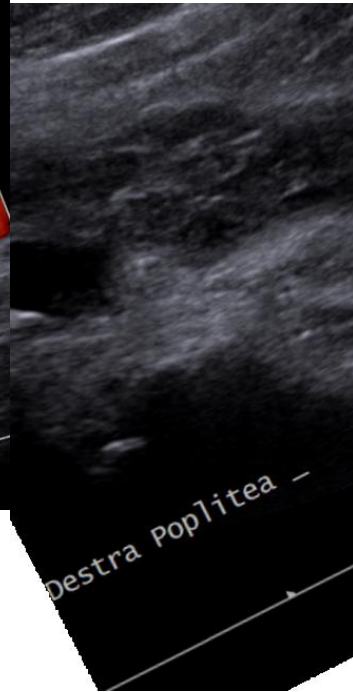
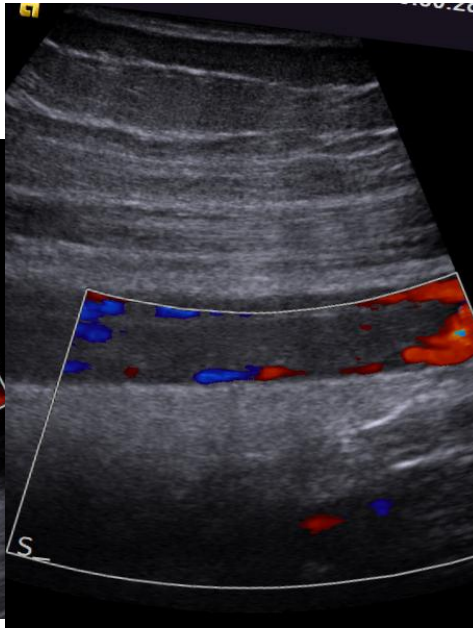
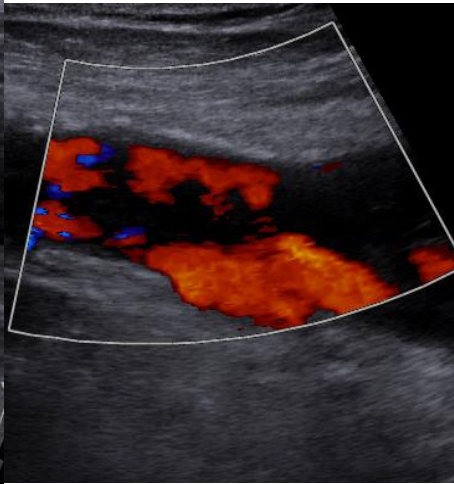
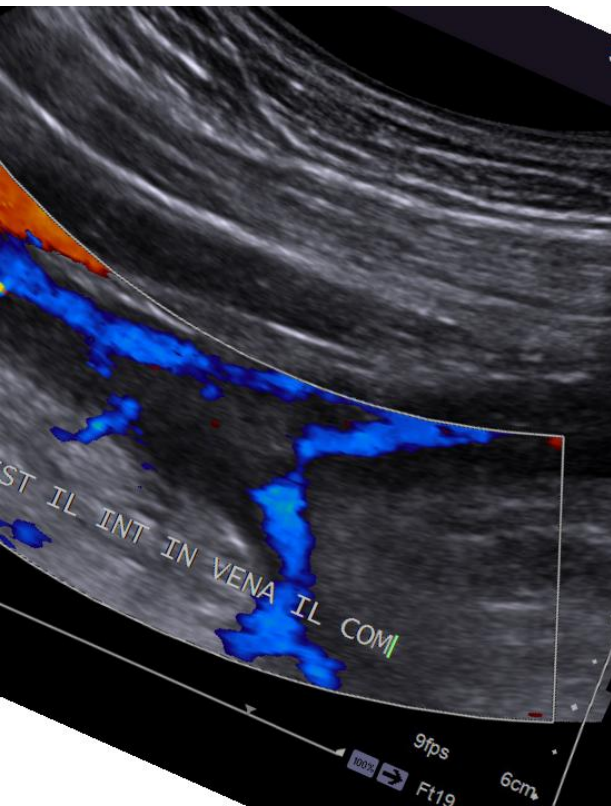
Stesso paziente,
trombosi poplitea





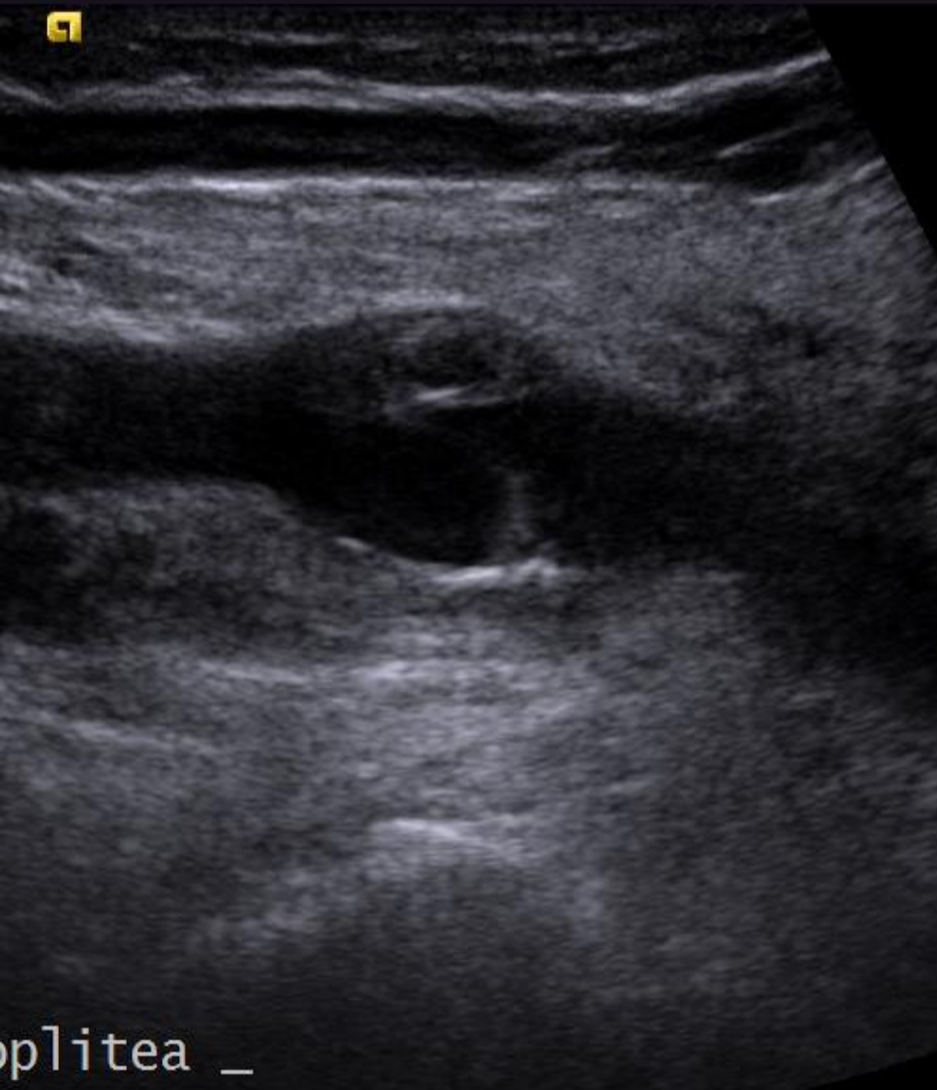
Stesso paziente,
distretto Iliaco



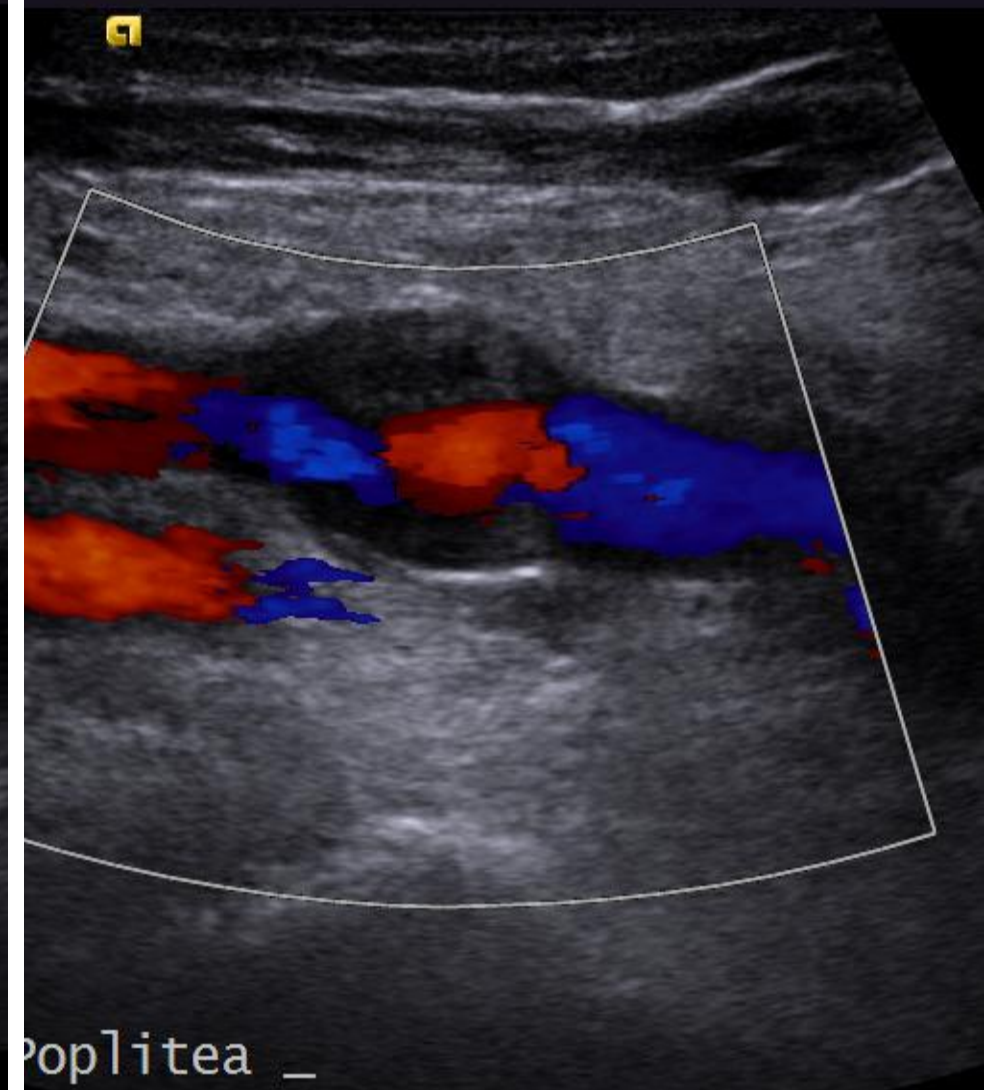


Segmento iliaco - Femorale comune - F. Superficiale - Popliteo

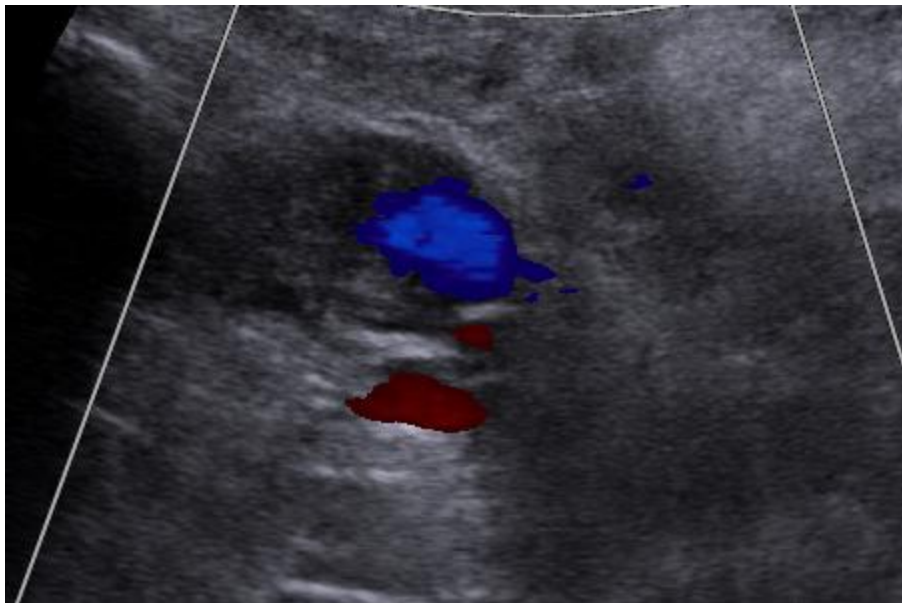
12.58.48 09



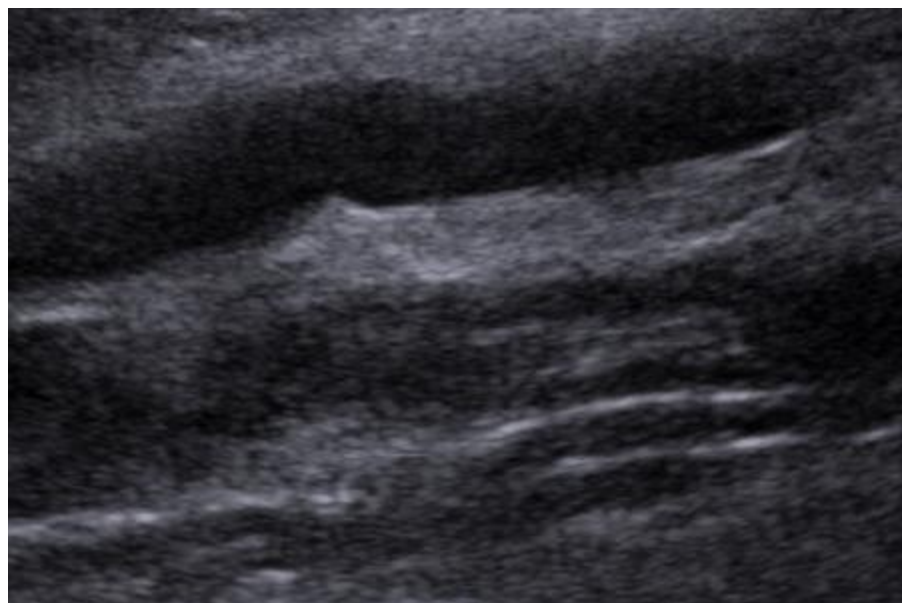
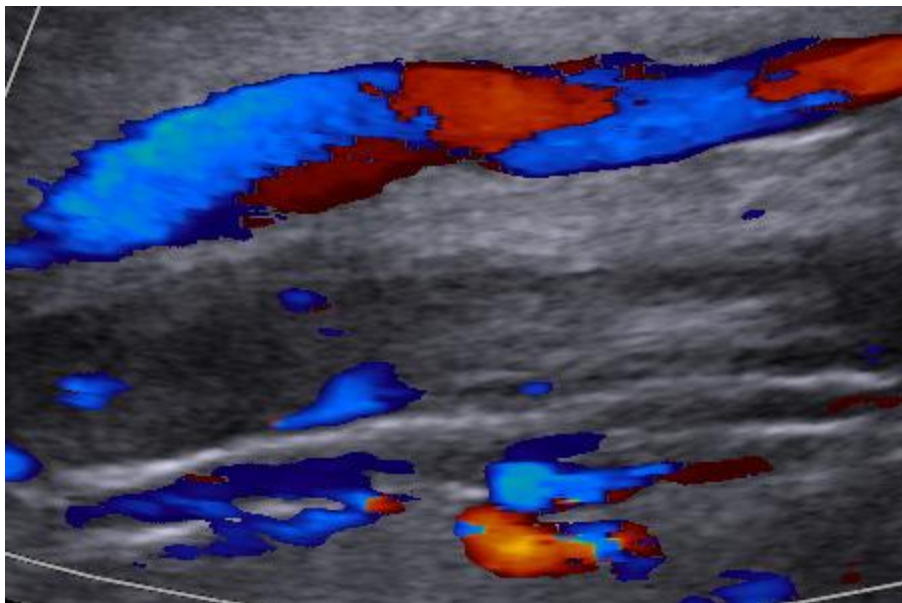
12.59.18



Trombosi di tasca valvolare

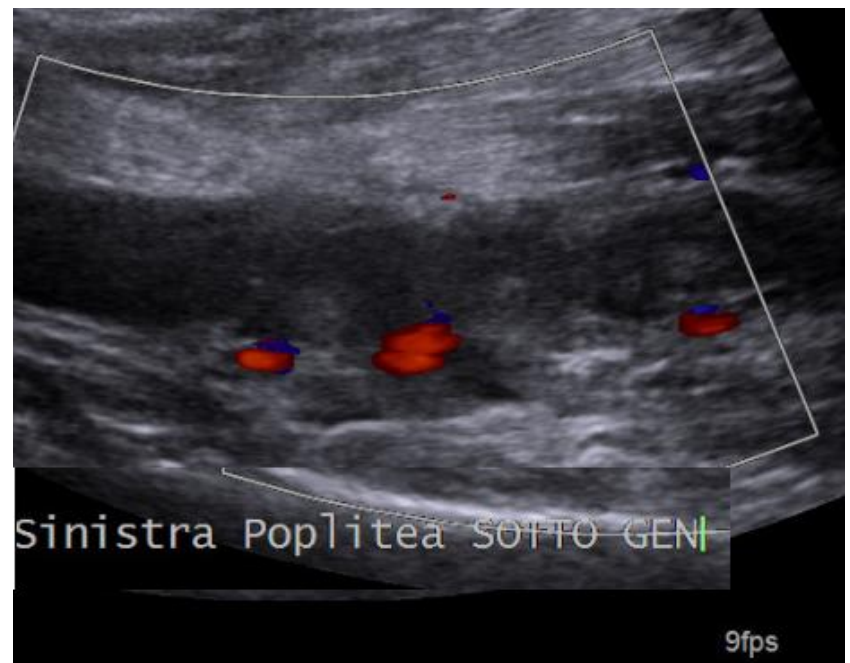


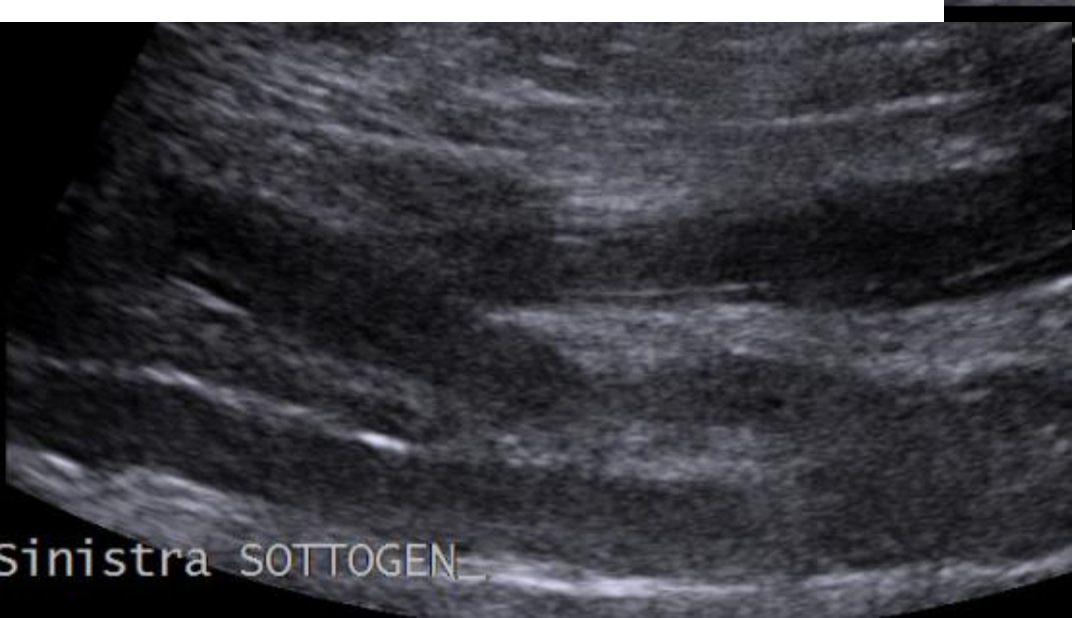
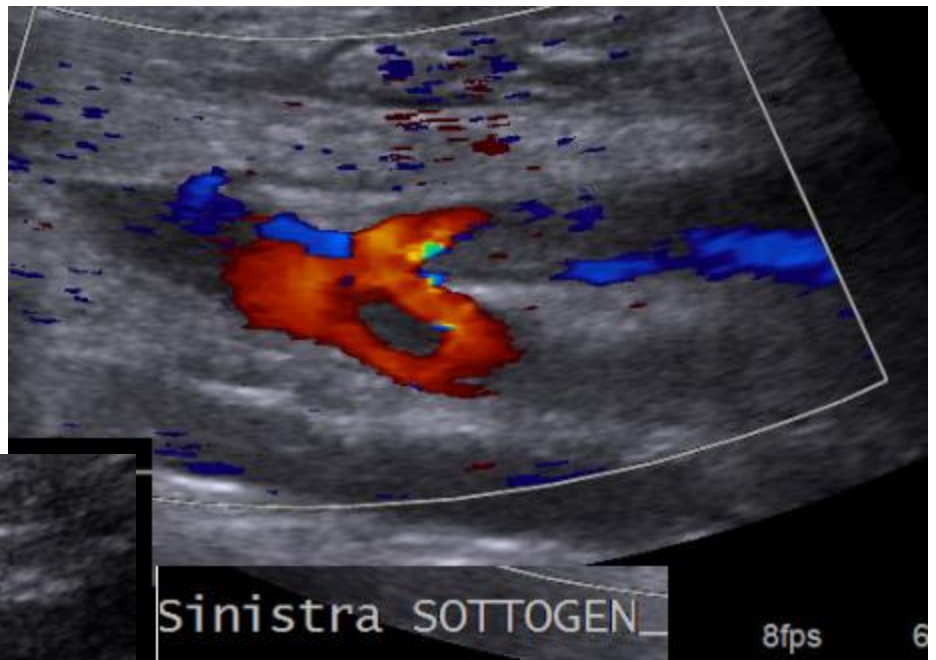
Trombosi tibiale



Paziente femmina, 74 anni,
eteroplasia addominale con
metastasi epatiche.

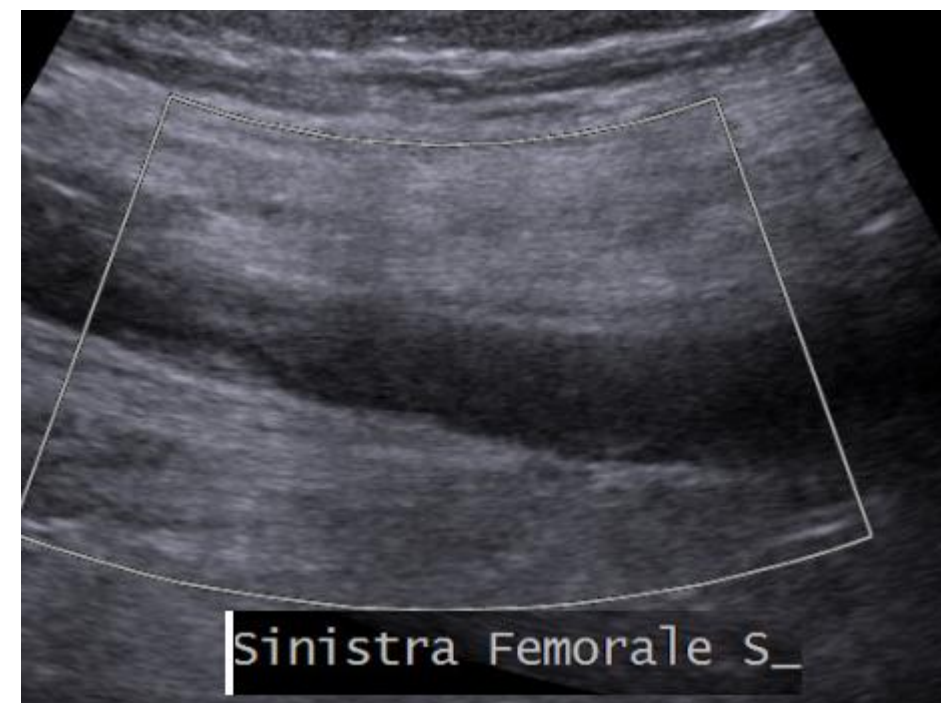
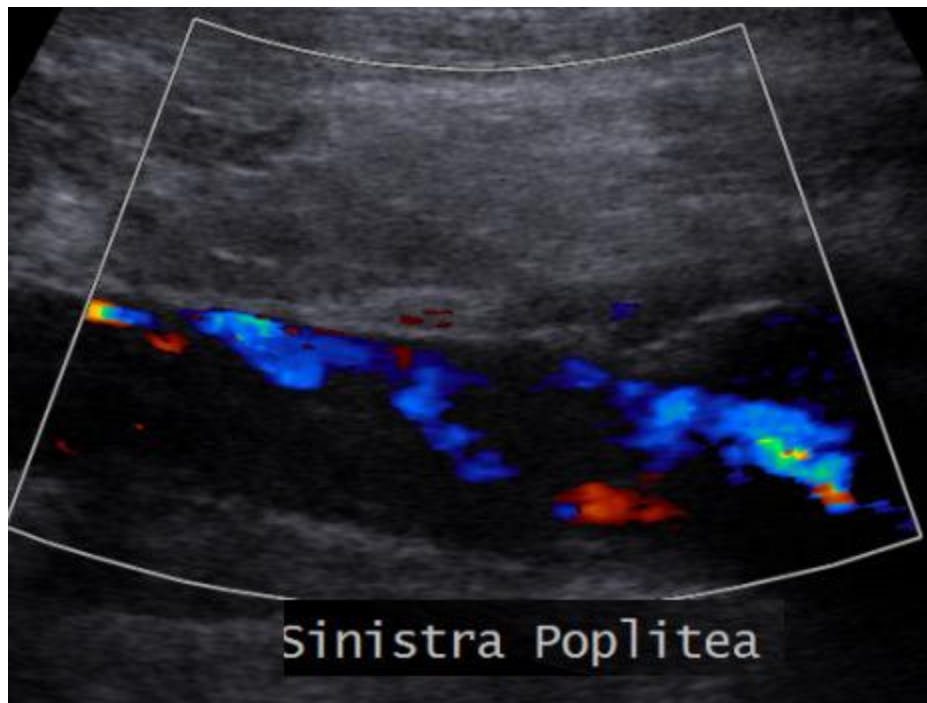
Accede al Pronto Soccorso per
progressiva tumefazione degli
ari inferiori, maggiore a sx.

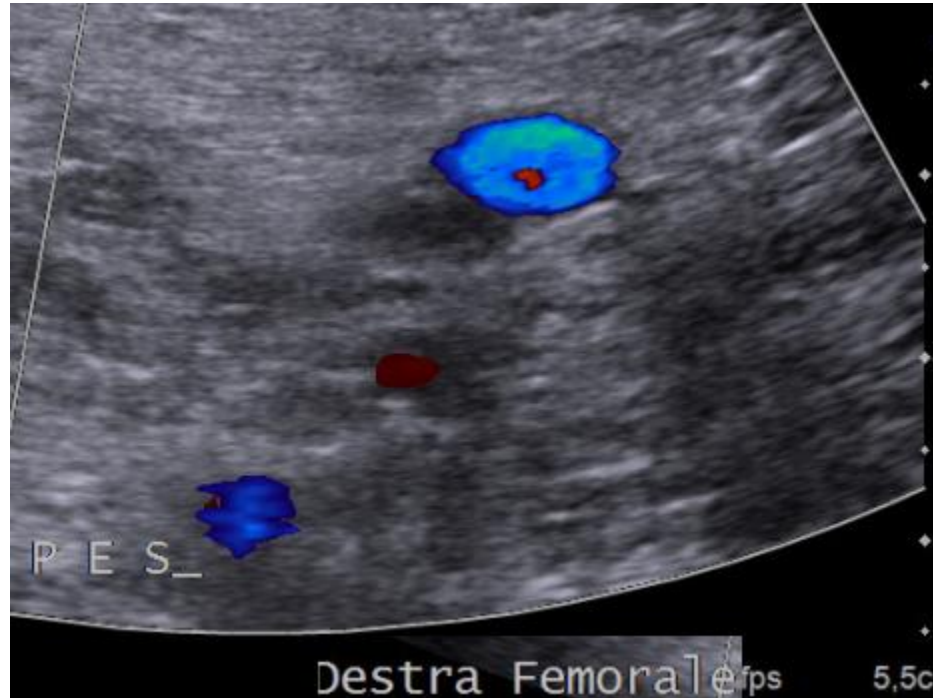
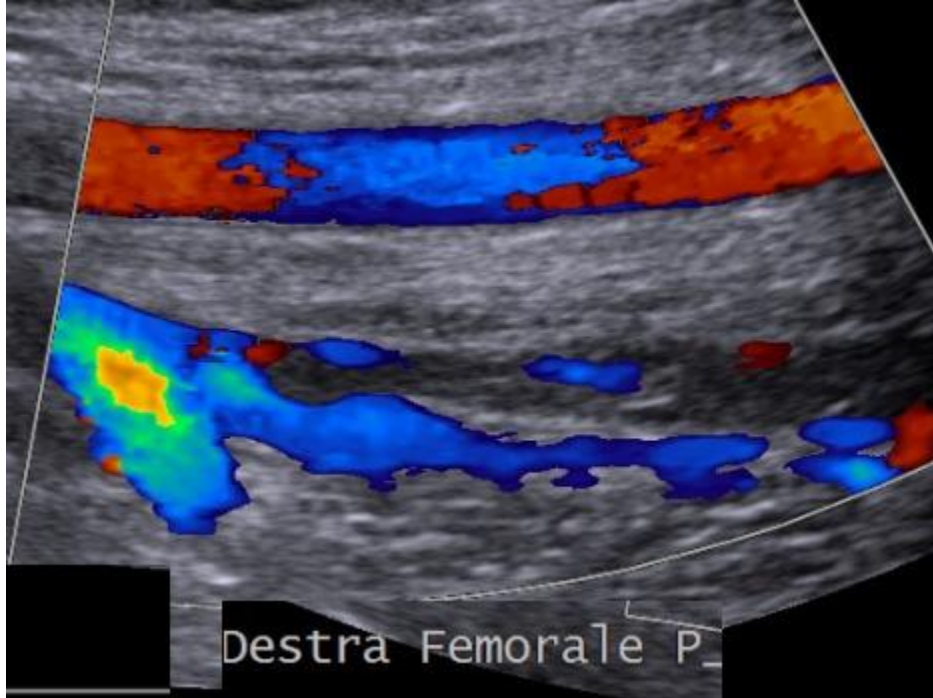
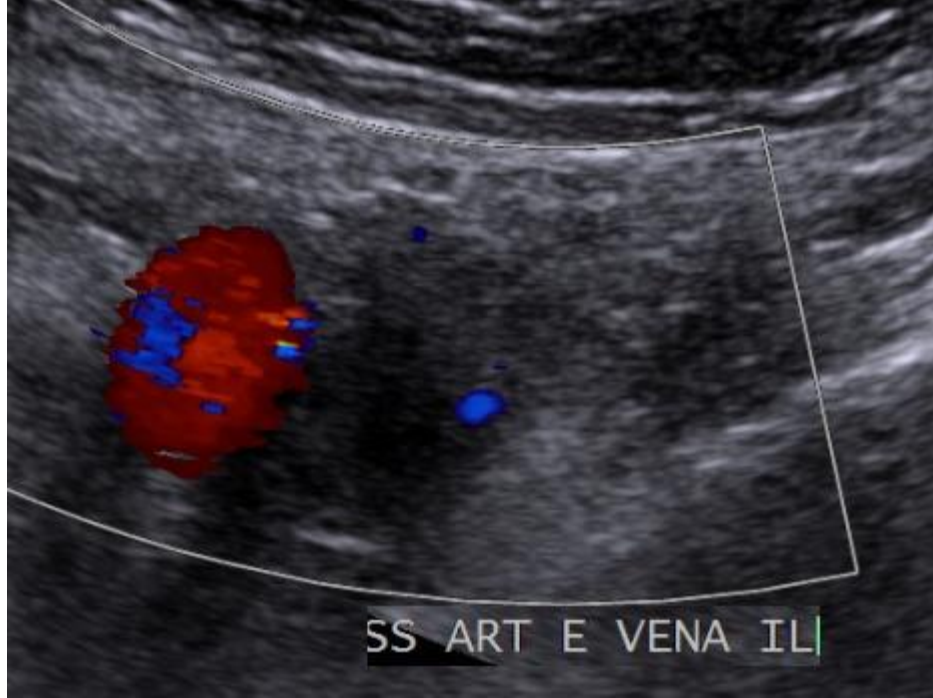
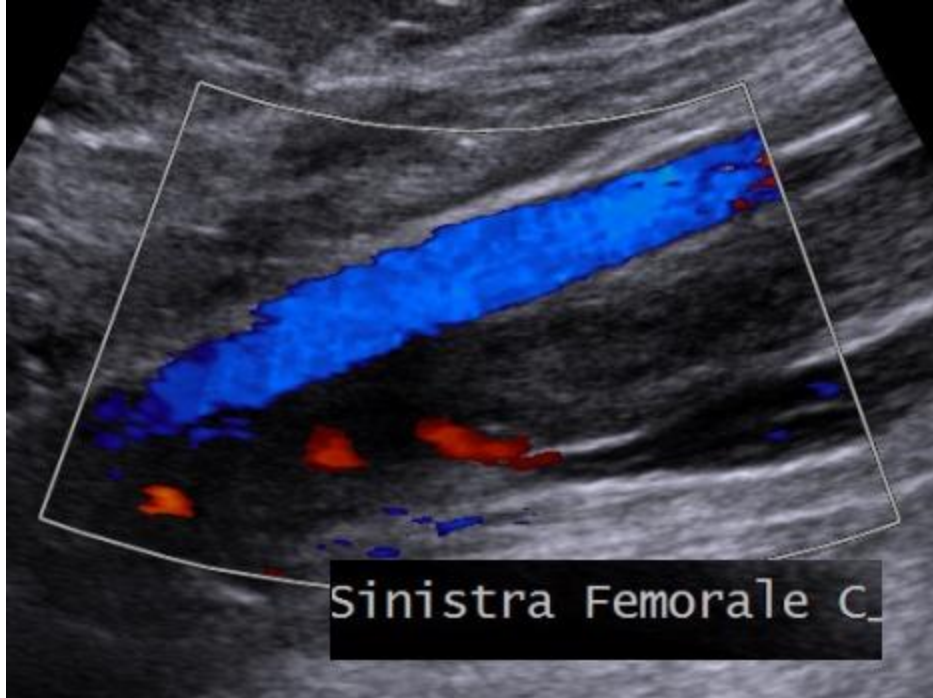




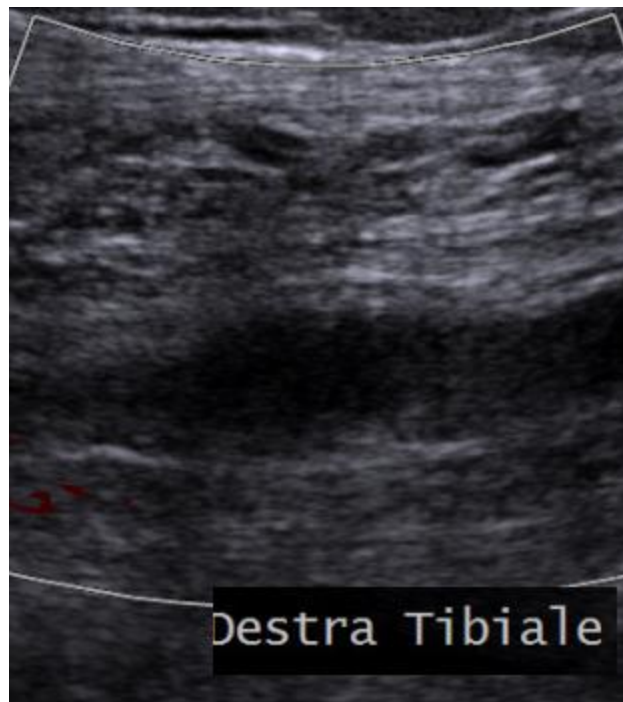
Paziente maschio, 51 anni.
Eteroplasia cerebrale.

Estesa trombosi con
tumefazione dell'arto inf.
Sx. sottogenicolare.



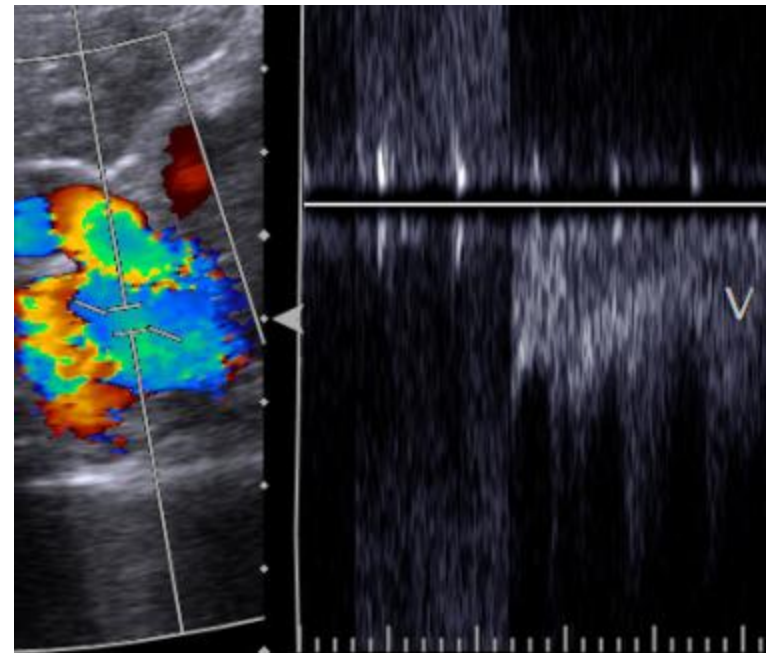
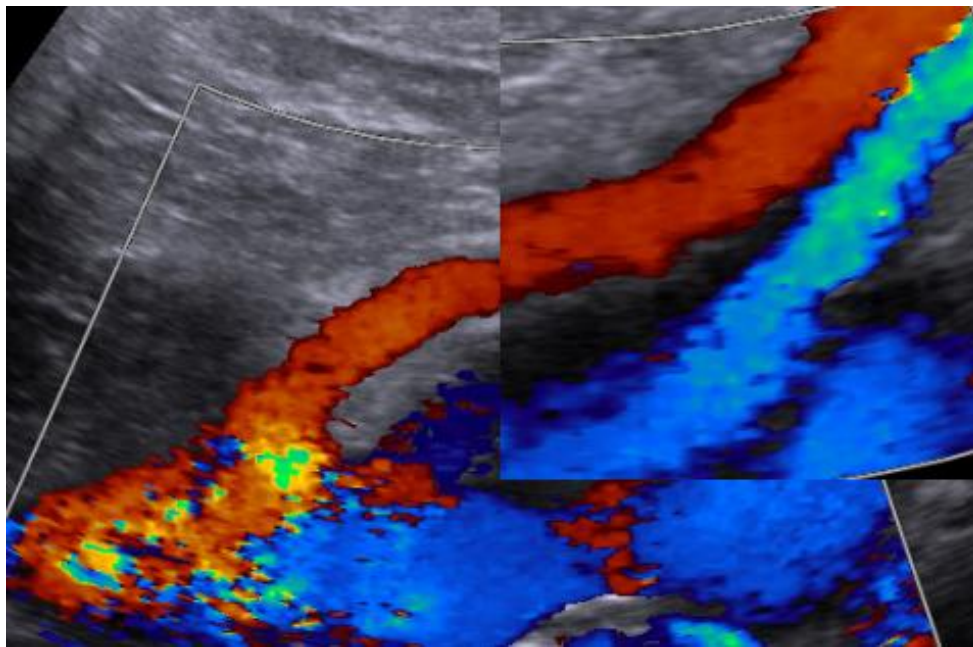
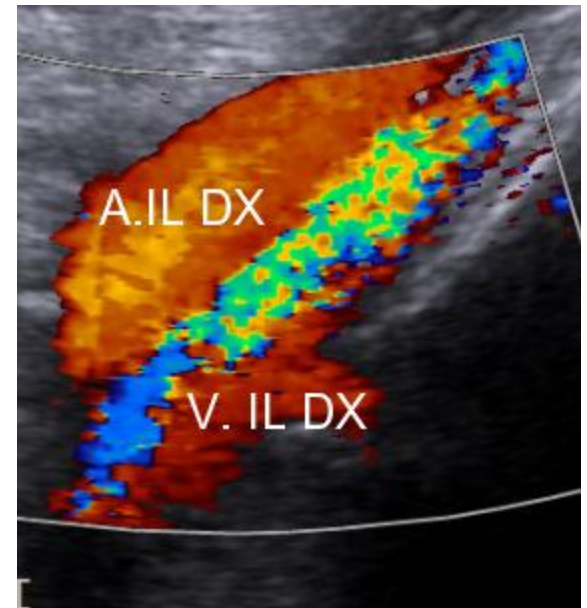


Paziente femmina,
75 anni. Embolia
polmonare in
eteroplasia ovarica
metastatizzata,
allettata

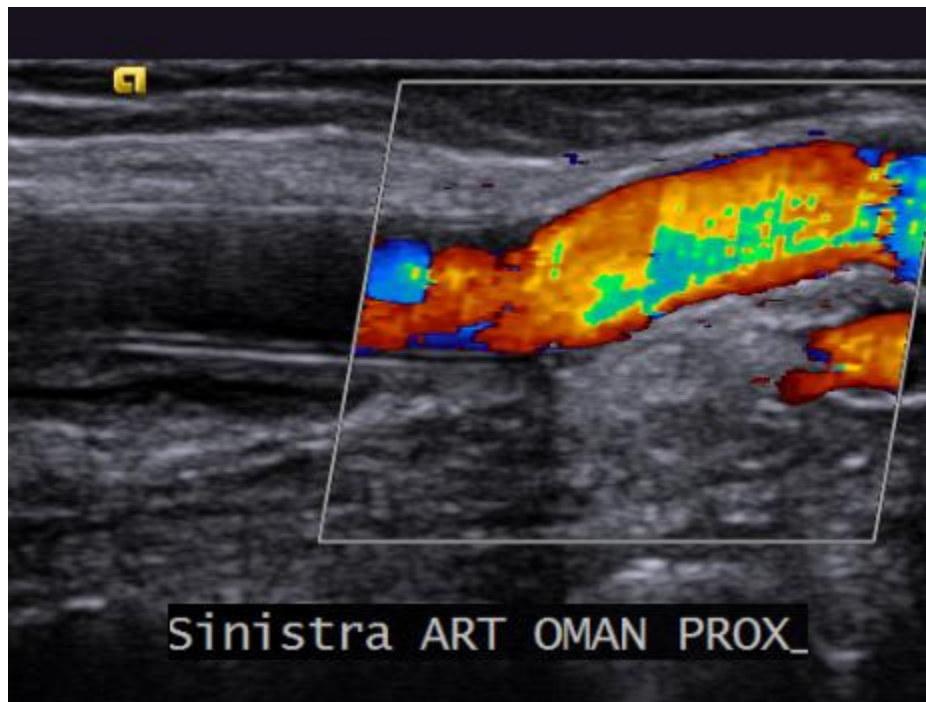
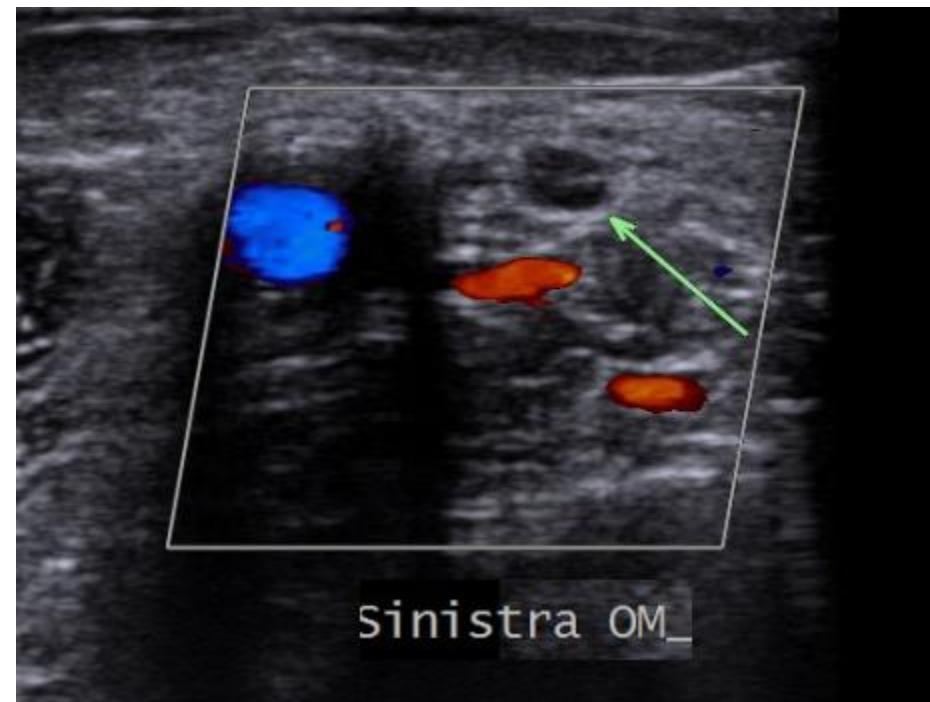


Malformazione artero-venosa del tratto iliaco

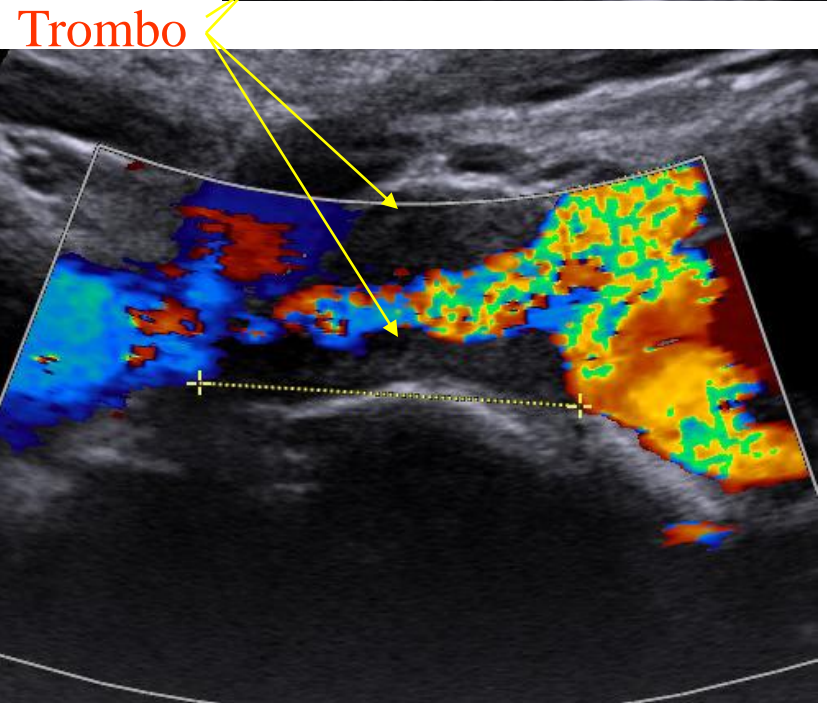
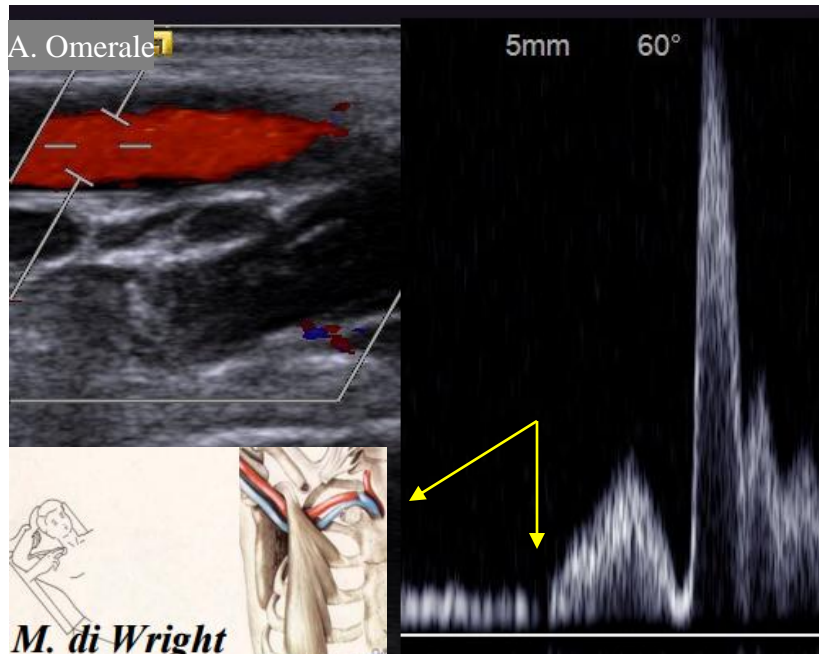
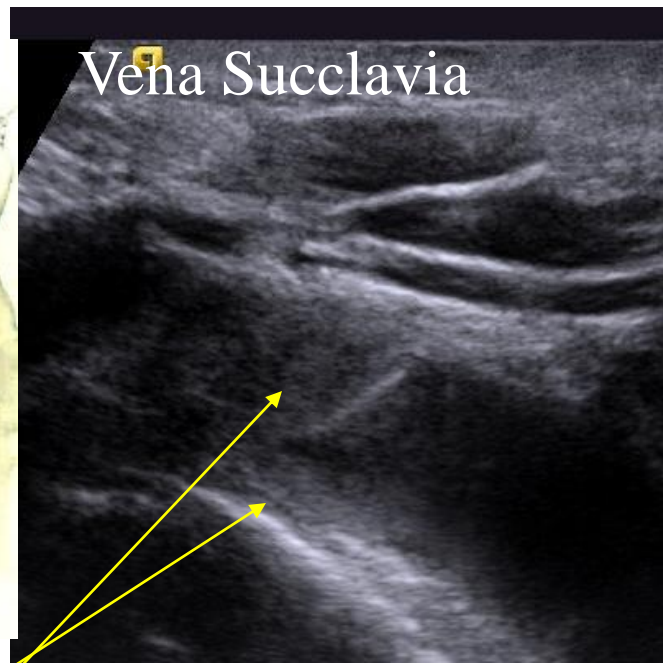
Paziente maschio,
cinquantenne, incremento
di lieve tumefazione
dell'arto sx al rientro da
lungo viaggio aereo.



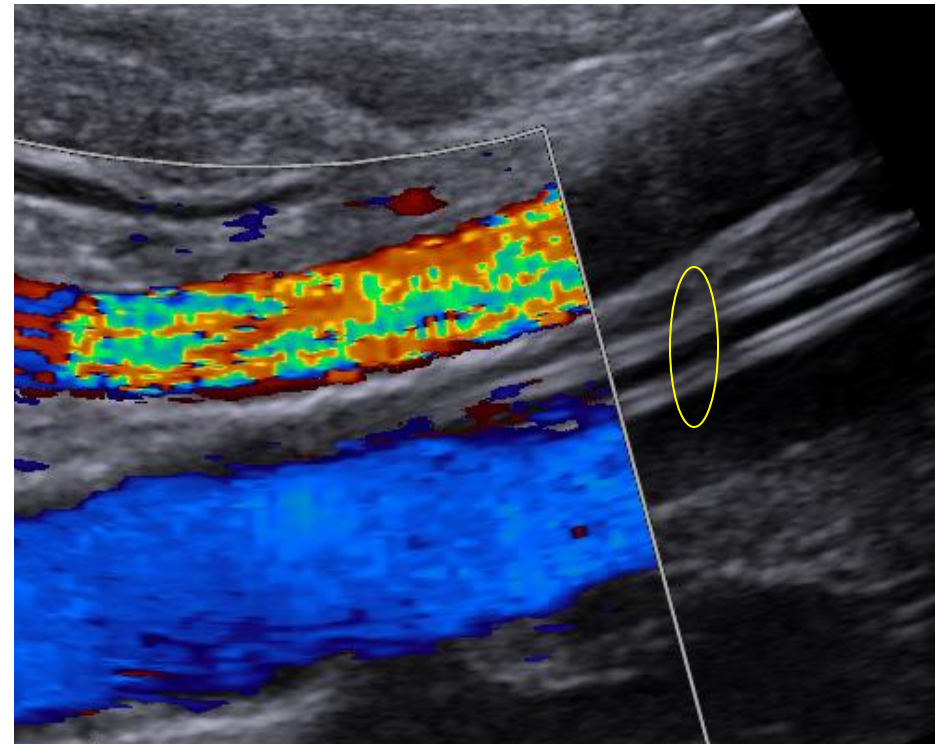
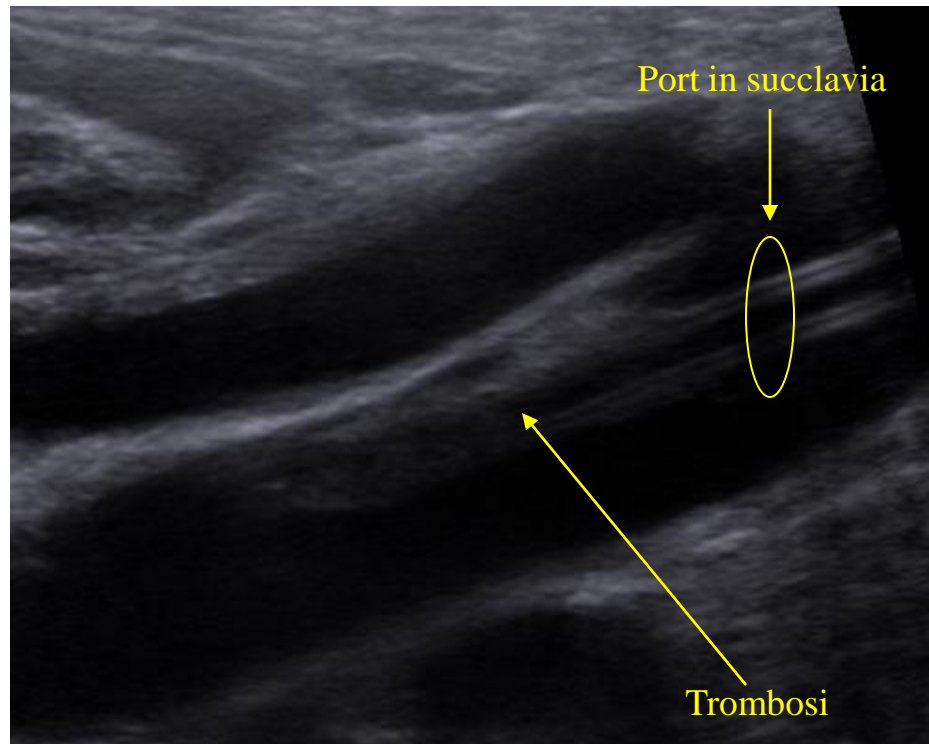
Paziente femmina, 78 anni.
Comparsa modesta
tumefazione mano sx in
esiti di pregresso trauma da
schiacciamento dell'arto
sup.

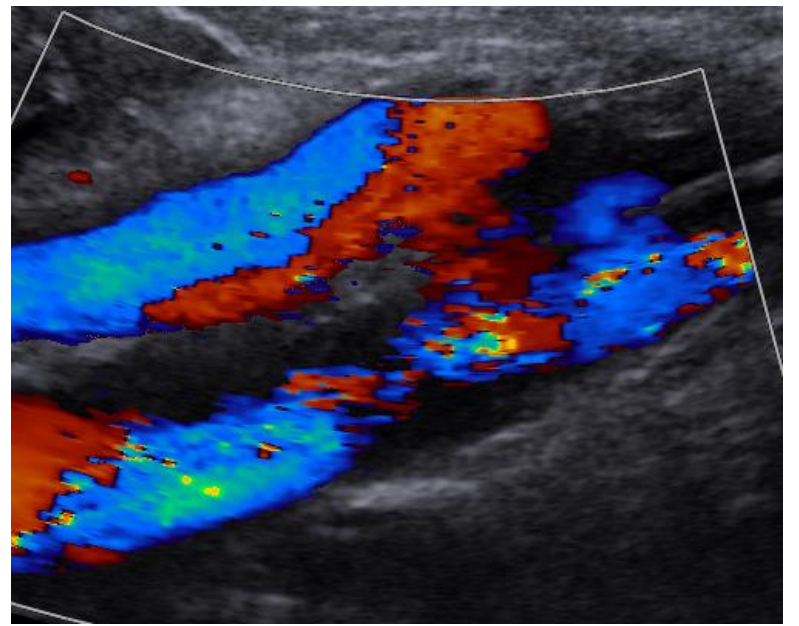
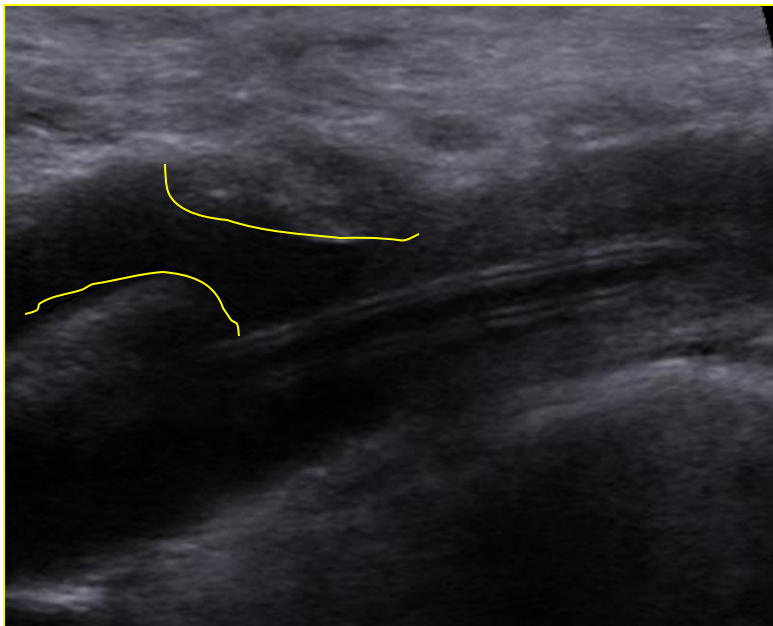
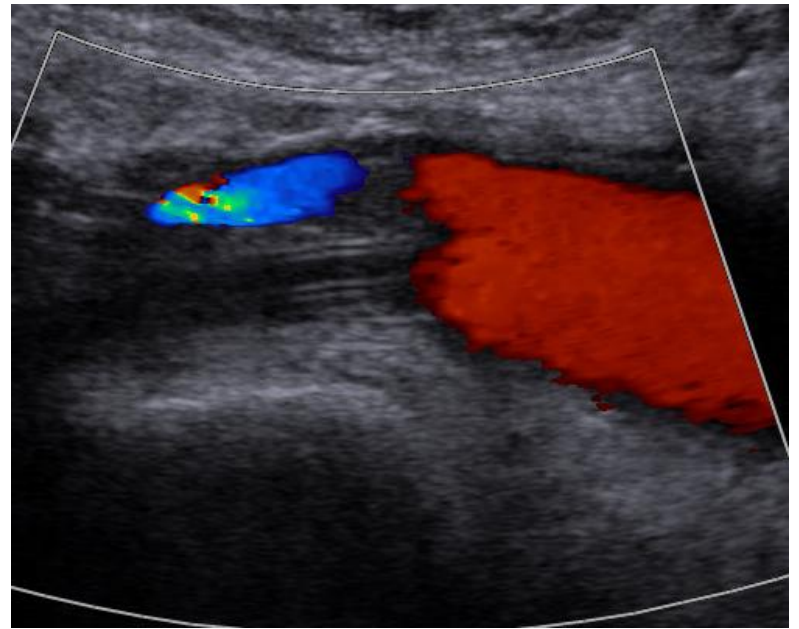
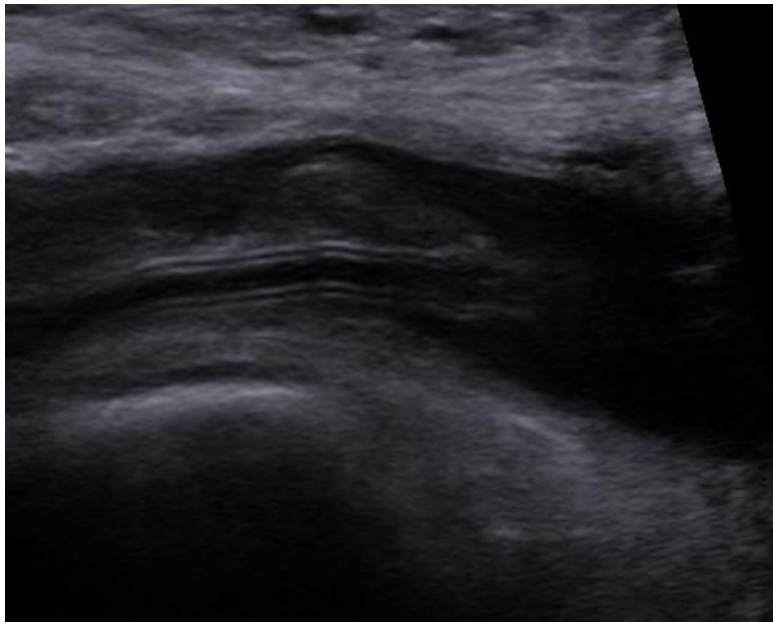


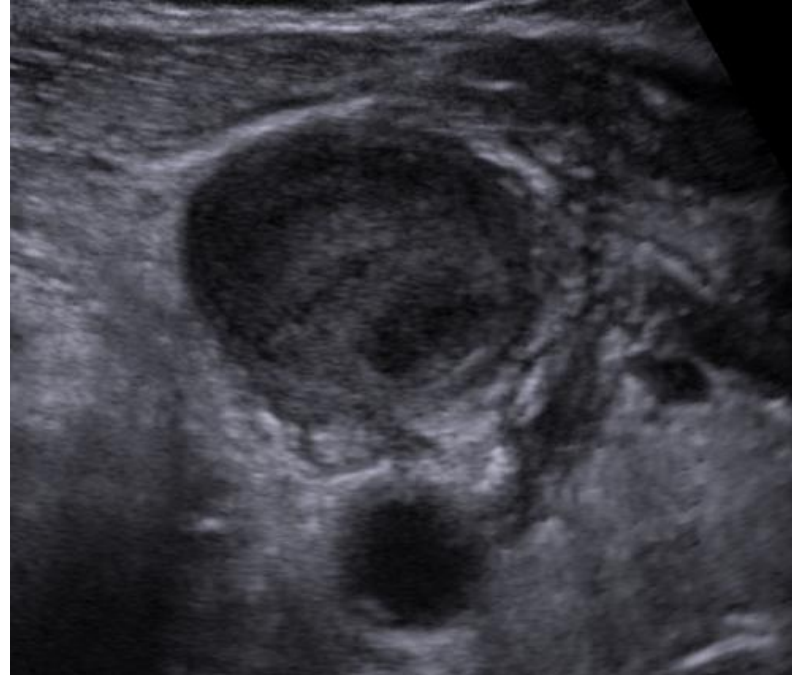
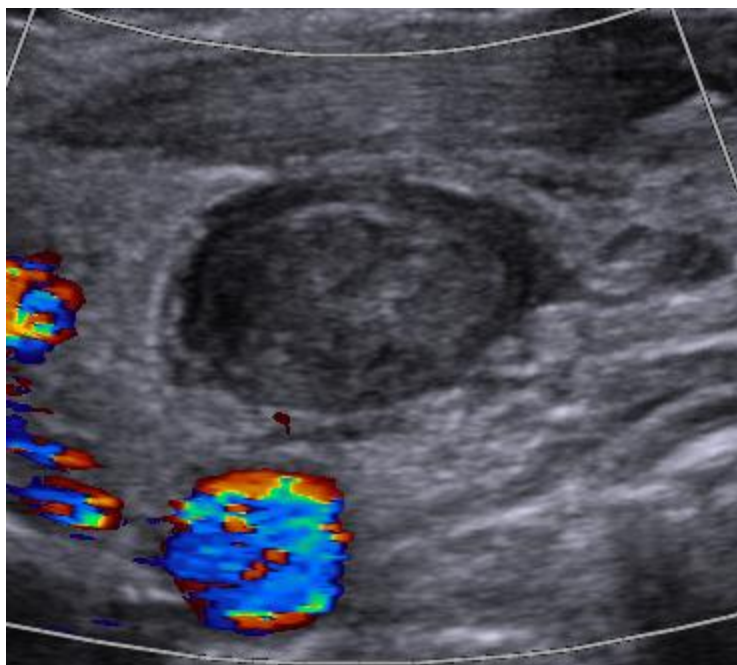
Di norma sono interessati gli arti inferiori, e se vecchie statistiche davano un'incidenza agli arti superiori del 2-3%, in correlazione a quadri ascrivibili alla sindrome dello stretto toracico, soprattutto nei giovani e all'arto dx da lavori gravosi o dopo sforzi fisici;



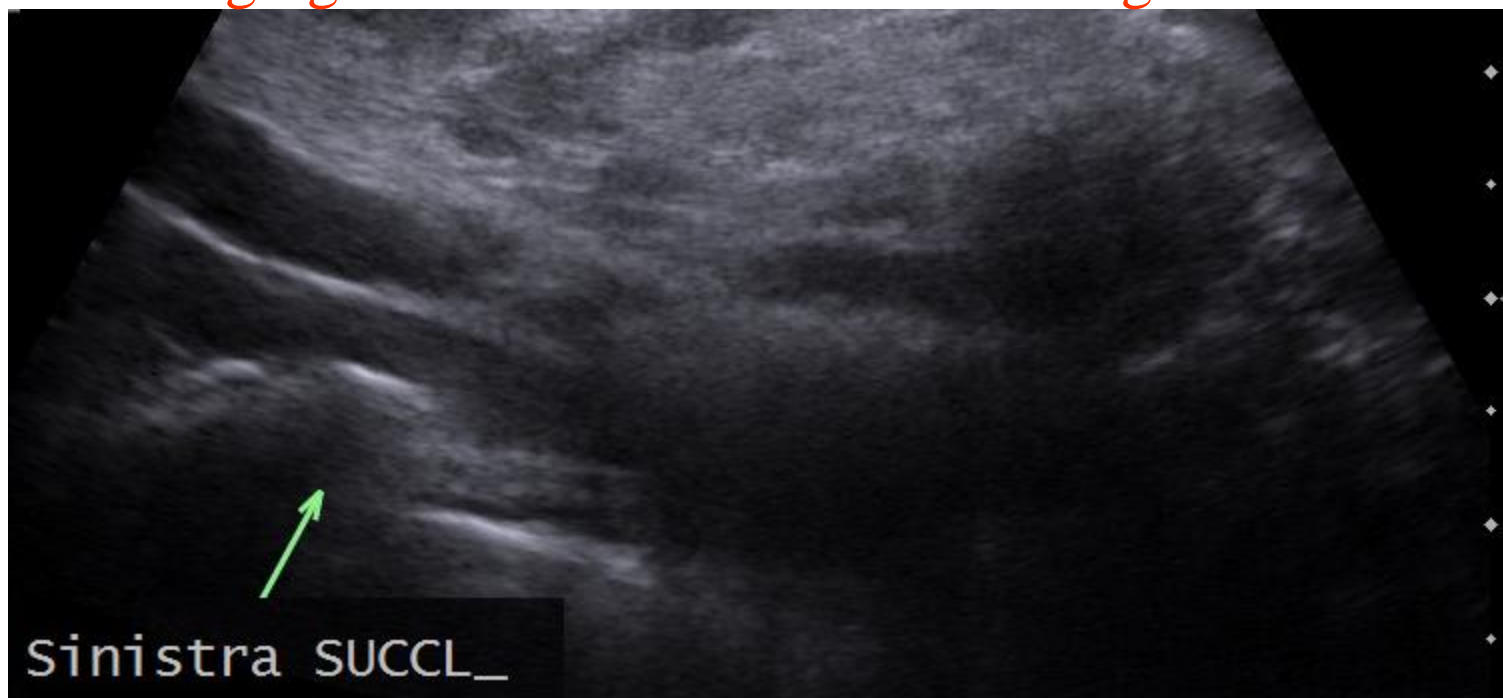
Gli studi di Theiss e coll (1993), hanno portato tali dati a valori ben maggiori, soprattutto in relazione a neoplasie (per compressione o invasione), spesso associata a introduzione di cateteri, uso di pacemaker,







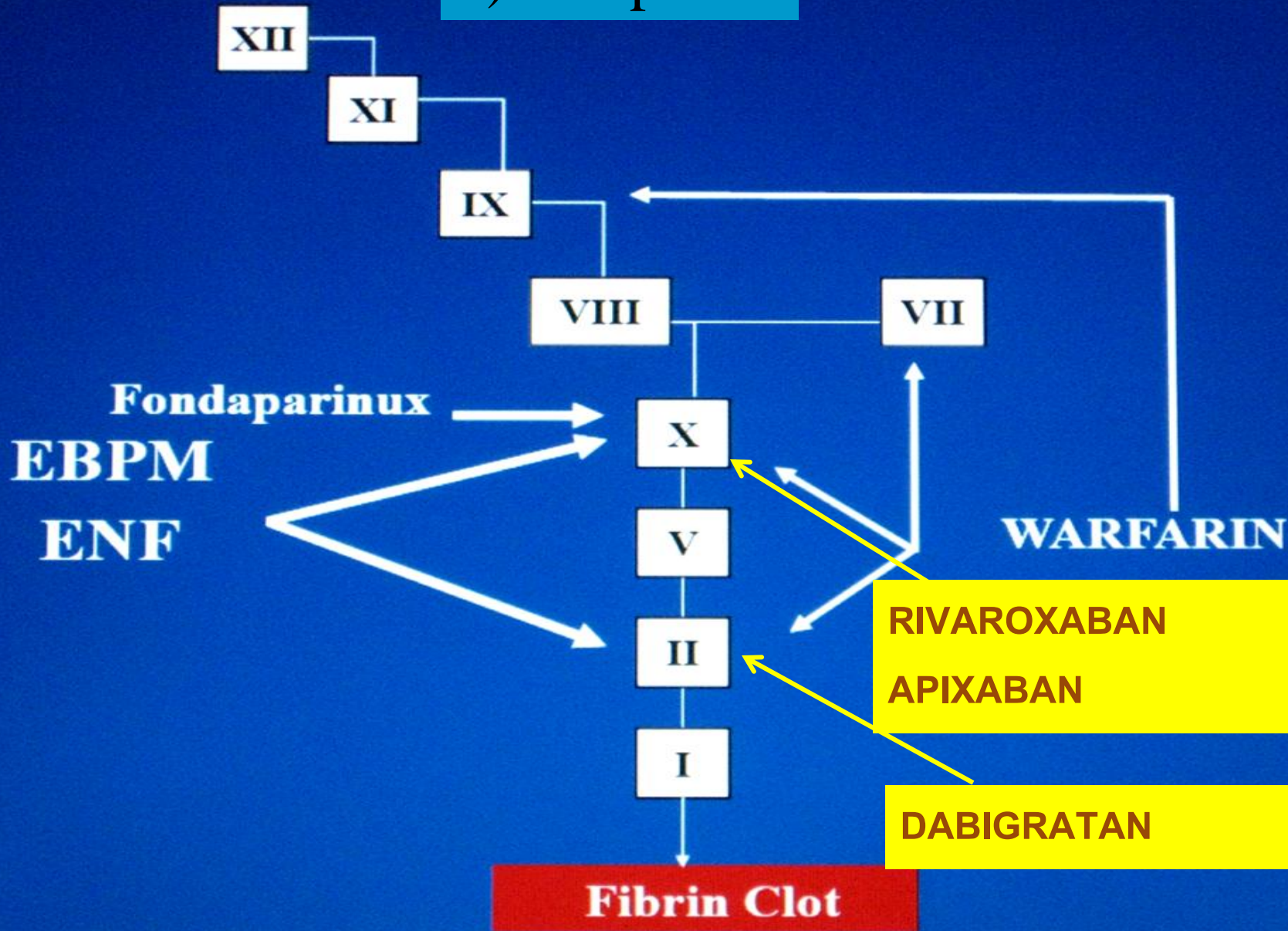
Trombosi giugulare e succlavia in esiti chirurgici di cr tiroideo

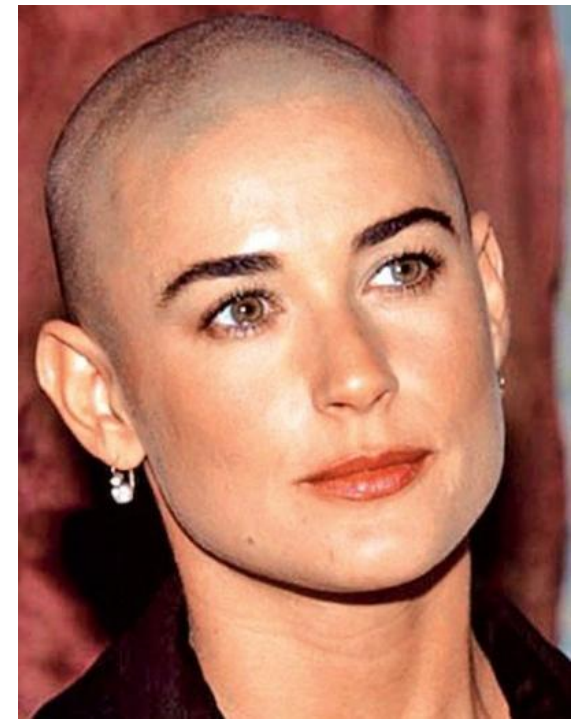
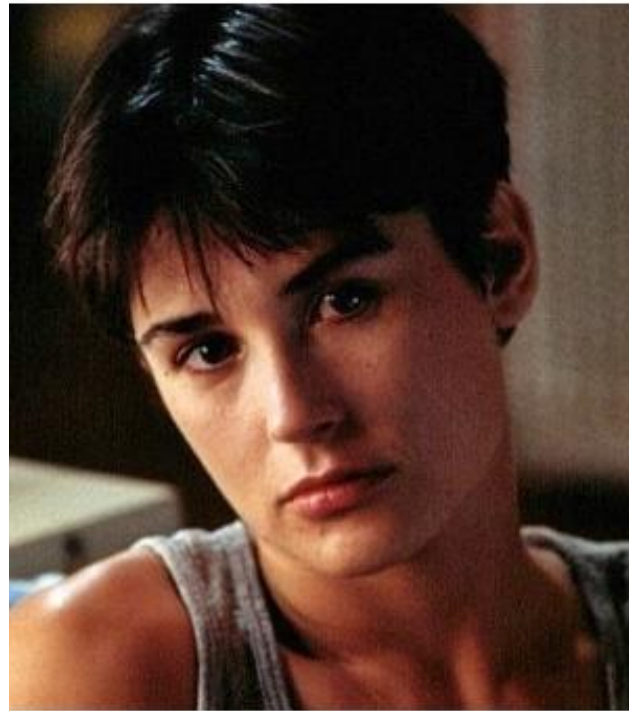


FARMACI CHE PREVENGONO
LA FORMAZIONE DI FIBRINA

- 1) **EPARINE (ENF e EBPM)** e **FONDAPARINUX**
- 3) **ANTICOAGULANTI ORALI**
- 4) **NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI**

3) Terapia





ENF:

Alto P.M.; breve durata di azione, attiva sulla fase intrinseca e sul fattore X°, con effetti collaterali legati alle catene proteiche.

EBPM:


P.M. ridotto; lunga durata di azione; non necessario monitoraggio; attive sul fattore X°.

FONDAPARINUX:

Lunga durata di azione e lunga emivita; costituito dal solo pentasaccaride attivo della struttura eparinica.

ATTIVITA'INDIRETTA ATTRAVERSO LEGAME CON ANTITROMBINA III°

ENF : Complesso di polisaccaridi acidi solforati

(p.m. 3.000  24.000 Dalton

basso p. m. attiva sul Fattore X° e ad alto p.m. attiva sulla cascata coagulativa)

ATTIVA CON LEGAME CON L'ANTITROMBINA III°

- Emivita inferiore ad 1 h
 - Velocità di eliminazione concentrazione dipendente variabile da un individuo all'altro
 - Riduce la secrezione di aldosterone
 - Possiede attività antivirale (significato clinico nullo)
 - Possiede azione immunosoppressiva
- N.B.** Non attraversa la barriera emato-placentare



EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

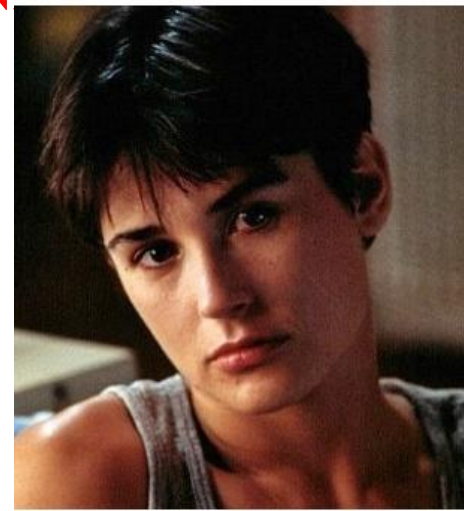
Attive particolarmente sul fattore X° a

FARMACOCINETICA

- Assorbimento rapido e completo con uso sottocutaneo
- Attiva dopo 30'
- Emivita media di 4 h
- Concentrazioni ematiche ottimali in 24 ore con effetto più costante
- Non attraversa la barriera ematoplacentare

VANTAGGI RISPETTO ALL'EPARINA NON FRAZIONATA

- Minor rischio emorragico
- Effetto costante e prevedibile risposta a dosi fisse
- Non necessario monitoraggio emo-coagulativo
- Monosomministrazione giornaliera
- Minore incidenza di trombocitopenia



COMPLICANZE DELL'USO DI EPARINA

1) Emorragie

Ematomi cutanei

Emorragie gastrointestinali

Ematuria

2) Trombocitopenia

I° Tipo (nei primi 3 gg.)

II° Tipo (dal 5° al 15° giorno)

Immunomediata attraverso IgG contro il complesso Eparina-Fattore piastrinico IV°; diminuzione del 50% delle piastrine

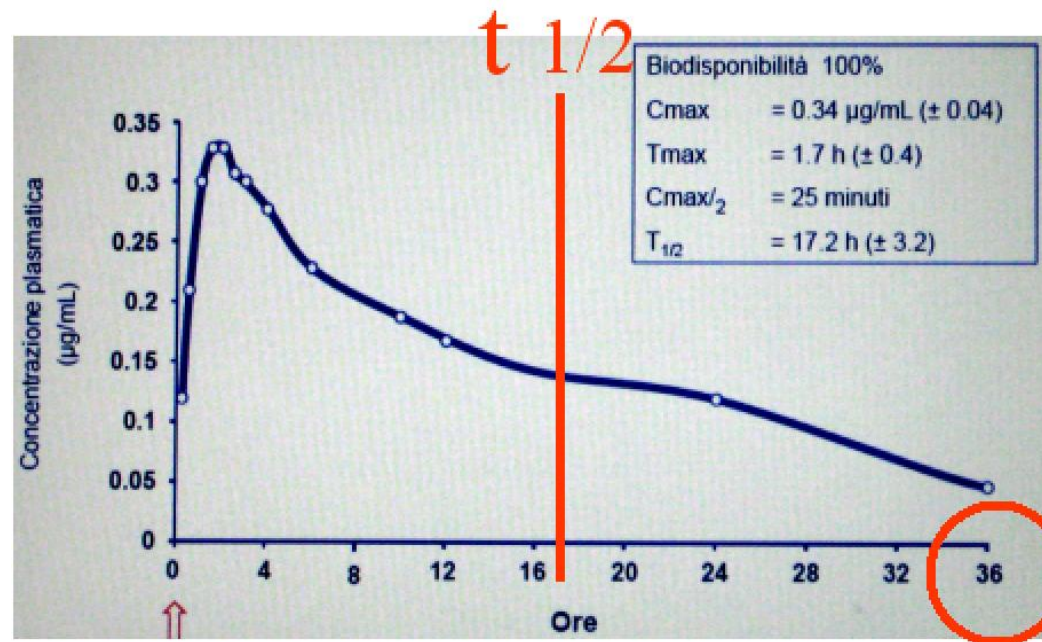
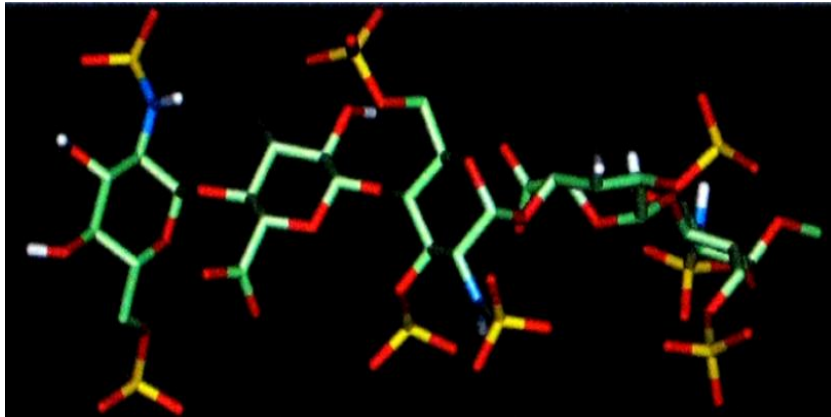
INOLTRE

- Osteoporosi (in trattamenti prolungati)
- Aumento delle transaminasi
- Alopecia
- Priapismo

CONTROINDICAZIONI ALL'USO DI EPARINA

- | | | |
|-------------|--|----------------|
| 1) Assolute | Emorragia in atto | Postoperatoria |
| | | Spontanea |
| | | Traumatica |
| | Diatesi Emorragica | Congenita |
| | | Acquisita |
| 2) Relative | Ipertensione Arteriosa elevata persistente | |
| | Trauma cranico recente | |
| | Endocardite batterica | |
| | Insufficienza grave (Renale od Epatica) | |
| | Retinopatia proliferativa | |
| | Piastrinopenia (inf. A 100.000/ml.) | |

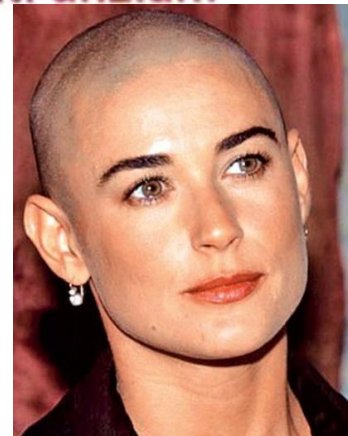
Fondaparinux



- ◆ Altamente selettivo nei confronti del suo bersaglio (FXa) (>ENF e EBPM)
- ◆ Di sintesi; non estrattivo; Singola entità chimica–pentasaccaride (PM 1728D)
- ◆ Non viene neutralizzato dal fattore piastrinico 4 (PF4)- Nessun caso di HIT
- ◆ **Va usato con cautela nei pazienti con insuff. renale e nei pazienti anziani**

Inoltre ostacola in vivo l'attivazione piastrinica

Viene eliminato per filtrazione glomerulare



ANTICOAGULANTI ORALI

Derivati dal Dicumarolo e dall'Indandione

Coumadin®

Syntrom®

NON AGISCONO SUI FATTORI IN CIRCOLO, ma, con Azione indiretta, a livello epatico,
COME ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K, quindi sulla sintesi epatica dei Fattori X°, IX°,
VII°, II°, Prot.C, Prot. S.

La vit. K trasforma l'ac. Glutammico in carbossiglutammico. Il blocco della carbossilazione
rende i fattori K-dipendenti **incapaci di legarsi a Ca++ ed a fosfolipidi -**

N. B. I tempi di dimezzamento dei fattori K-dipendenti sono diversi:

VII°	5 ore
Prot. C	6 ore
II°	60 ore

RISCHIO DI CARENZA NELLE PRIME 24-48 ORE DI Prot. C
CON RISCHIO TROMBOTICO

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

DABIGRATAN (fattore II°)

APIXABAN E RIVAROXABAN EDOXABAN (X° attivato)

NON richiedono procedure di monitoraggio laboratoristico...

...o meglio non richiedono stringenti procedure di monitoraggio coagulativo.

Agiscono con azione diretta

Farmacologia dei NOAC

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Meccanismo d'azione	FXa	Fxa	DTI
Via di somministrazione	Orale	Orale	Orale
Biodisponibilità orale	50 %	80 %	6.5 %
Peso Molecolare (Da)	460	436	628 (pro-farmaco)
Legame proteico	87	> 90	35
Pro-farmaco	No	No	Si
Interferenze cibo	No	No	No
Assunzione con il cibo	Non raccomandata	Raccomandata (Assorb.+39%)	Non raccomandata
Clearance	Non renale 73% Renale 27%	Non renale 33% Renale 66% (33%)	Non renale 20 % Renale 80 %
Schema di somministrazione	BID	QD (TEVp, TEVt, FA) BID (SCA)	QD (TEVp) BID (TEVt, FA)
Tempo di emivita medioT1/2	~ 12 h	7–11 h (giovani) 11-13 h (anziani)	14–17 h
Tmax	3 h	2–4 h	0.5–2 h
Metabolismo CYP	15% CYP 3A4	30% CYP 3A4 – 2J2	No

AC convenzionali

- **Parenterali**

- Vantaggi

- EBPM e Fondaparinux: meno recidive di eventi trombotici e meno sanguinamento maggiore vs UFH
- EBPM e fonda raramente richiedono un monitoraggio

- Svantaggi

- Deve essere iniettato
- Aggiustamenti della dose per grave insufficienza renale ed estrema obesità non standardizzati per EBPM
- Nessun antidoto per EBPM
- HIT è una complicanza di UFH e EBPM

- **Orali (AVK)**

- Vantaggi

- Pilastro della terapia a lungo termine dal 1960

- Svantaggi

- Lenta insorgenza / offset richiede bridging
- Interazioni con altri farmaci e alimenti
- Stretta finestra terapeutica
- Variabilità inter-individuale nella risposta alla dose

- **Nuovi AC orali**

- Vantaggi

- Profili farmacologici prevedibili
- Assenza di importanti interazioni con il cibo o altri farmaci
- Non richiedono un monitoraggio di routine

- Svantaggi

- Nessun antidoto disponibile
- Non prontamente disponibili modalità di monitoraggio per circostanze particolari (ad esempio, sanguinamento maggiore, procedura d'urgenza)

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE E RELATIVE ALL'USO DEGLI ANTICOAGULANTI

1) ASSOLUTE

Gravidanza

Elevata difficoltà di emostasi in caso di emorragia (posizionamento di accesso venoso in vasi non comprimibili, biopsie e chirurgia oculare nei precedenti 10 giorni e varici esofagee)

Recente trauma o intervento chirurgico cranico o spinale

Emorragia Maggiore (entro 1 mese dall'evento)

2) RELATIVE

Età avanzata (□ 80 anni)

Paz. Non collaborante

Ipertensione grave

Endocardite – Pericardite

Aneurisma Aorta addominale

Insufficienza renale grave

Ulcera peptica attiva

Insufficienza epatica (grave)

Tireotossicosi – Mixedema

Piastrinopatia-Piastrinopenia

Retinopatie

Puntura Lombare

Aneurismi cerebrali



Schema di protocolli di trattamento terapeutico

Si utilizzano farmaci per via parenterale: concomitante somministrazione del warfarin con ENF o EBPM o fondaparinux fino al raggiungimento di un INR uguale o maggiore di 2 e per un numero di giorni non inferiore a cinque.

Antagonisti della vitamina K o EBPM a lungo termine o Dabigatran

Antagonisti della vitamina K o EBPM estesa

Single drug approach: rivaroxaban, apixaban

Terapia tradizionale		
Iniziale	Lungo termine fino a tre mesi	Estesa da tre mesi ad indefinita

Obiettivi della Terapia:

- Evitare la progressione del trombo
- Favorirne la regressione ed eventualmente l'organizzazione
- Prevenire lo sviluppo di ulteriori trombi

N.B.: Nel periodo breve (3-6 mesi) trattamento con sola EBPM a dosaggio profilattico elevato è altrettanto efficace e più sicuro rispetto a TAO nel prevenire recidive.

EBPM determina:

- più rapida regressione del trombo (valutazione flebografica)
- diminuzione di mortalità da ogni causa nei primi 3-6 mesi (specialmente nelle forme paraneoplastiche)
- schemi di trattamento basati su doppia somministrazione giornaliera rispetto a monosomministrazione equivalenti in termine di recidiva e mortalità a breve termine

N.B.:

-In pazienti con elevato sospetto di TEV iniziare la terapia anche senza conferma laboratoristica o strumentale

-Tradizionalmente l'inizio della TAO veniva attuato in regime di ricovero

-Con EBPM è venuta meno questa pratica perché egualmente sicura senza:

- aumento di sanguinamenti

- aumento di recidive

- aumento di mortalità

-In caso di trombosi profonda distale (sottogenicolare) vi sono due posizioni:

- Non trattare e seguire l'evoluzione con ecodoppler

- Trattare se :

 - dimero aumentato,

 - se pregressa TVP,

 - se estensione prossimale o locale,

 - se fattori di rischio non reversibili (CR).

Trattamento Trombosi venosa profonda

Durata della terapia anticoagulante:

Primo Episodio	Primitivo	Terapia per almeno 3-6 mesi spesso ulteriormente prolungata
	Secondario	Durata di almeno tre mesi
Secondo episodio		Terapia a tempo illimitato

Il confronto fra durata di 6-12 mesi vs. 3 mesi aumenta il rischio emorragico e non fornisce dati convincenti sulla diminuzione delle recidive.

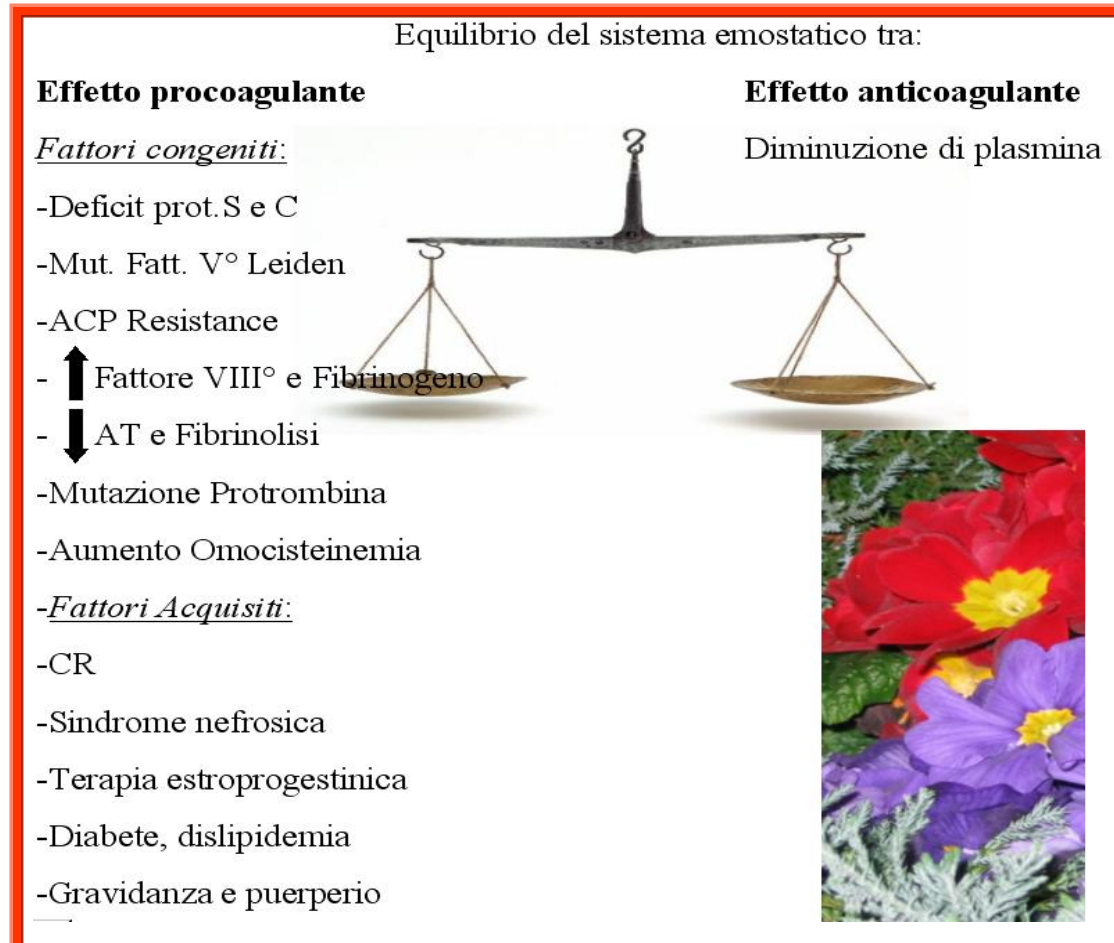
In TVP distale bassa ricorrenza, dubbio vantaggio di trattamento trimestrale vs. trattamenti più brevi

Ricorrenza di TEV	a 1 y	a 5ys
Chirurgica	1%	3%
Non chirurgica	3%	5%
Idiopatica	10%	30%

-Prevenzione della recidiva con inquadramento di un rischio individuale
Mediante dosaggio del Ddimero a distanza di un mese dalla
sospensione della terapia

Misurazione del residuo trombotico (il cui spessore non deve
superare 4 mm.)

Screening trombofilico



Trattamento Trombosi venosa profonda

Considerazioni sulla durata della terapia anticoagulante:

Paz neoplastici

Terapia di scelta con terapia EBPM
per tutta la fase attiva della malattia

Paz. con ipercoagulabilità

{ Anticorpi antifosfolipidi
Due o più condizioni di trombofilia
(Fatt. V° Leiden var. protrombinica)

TAO illimitato nel tempo

N.B. Anche condizioni di deficit di antitrombina III°, di Proteina C o Proteina S o Fattore V° Leiden o mutazione della protrombina o elevati livelli di Fattore VIII° orientano ad una terapia di almeno 6-12 mesi considerando la durata illimitata. Sugerito controllo ecografico di valutazione di ricanalizzazione vasale e dosaggio di D-dimero per valutazione del rischio di recidiva

Trattamento domiciliare

Fattori limitanti:

- Gravidanza
- Trombosi cavale e/o iliaca
- Incapacità o inaffidabilità ad adesione del trattamento
- Condizioni generali scadute (diabete scompensato, ipertensione non controllata con valori sup. a 200-110)

Fattori che ne escludono l'applicazione:

- Sintomi di embolia polmonare
- Emorragia intracranica entro due mesi
- Insufficienza renale severa
- Emorragia in atto o presenza di sindromi emorragiche
- Malattie epatiche gravi (PT inf 50%)
- Piastinopenia inf 100.000
- Obesità con peso sup.120 Kg
- Phlegmasia e dolore dell'arto
- Comorbilità acuta
- Emorragie digestive recenti (4 settimane)

E i trombolitici?

Impiego usualmente limitato nei quadri di grave embolia polmonare;

Ripristino rapido della perfusione polmonare con la riduzione delle resistenze polmonari e miglioramento della funzione ventricolare dx

Controindicati in : stroke emorragico, ictus ischemico nei precedenti 6 mesi, neoplasia cerebrale, emorragia G.E.nel mese precedente,

Limitati in TIA nei 6 mesi precedenti, TAO, gravidanza e puerperio, endocardite, ulcera peptica attiva, ipertensione, malattia epatica in stato avanzato.

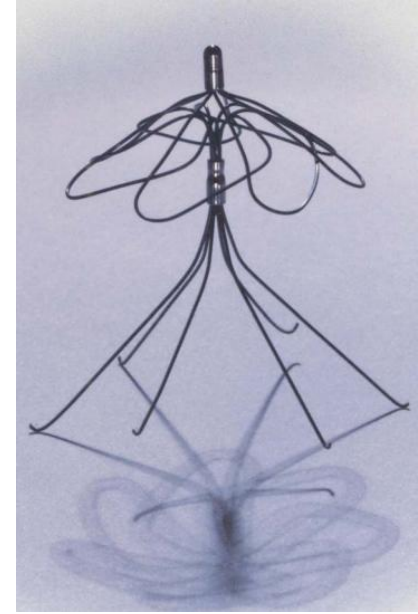
- **-STEPTOCHINASI:** 250.000 UI in 30', poi 100.000 U/h per 12-24 h.
Utilizzo accelerato: 1,5 mil UI/2h
- **-UROCHINASI:** 4.400 UI/10', poi 4.400 UI/Kg/h per 12-24 h o utilizzo accelerato: 3.000.000 UI /2h
- **-RePTA :** 100 mg/2h o 0,6 mg/kg in 15' per un max di 50 mg

E i filtri cavali?..

Temporanei o **Permanenti**

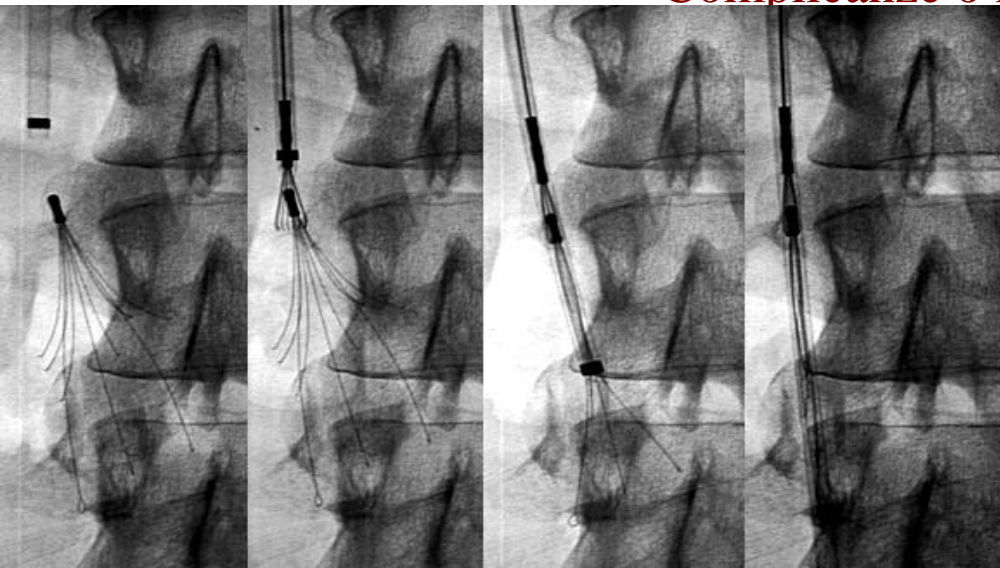
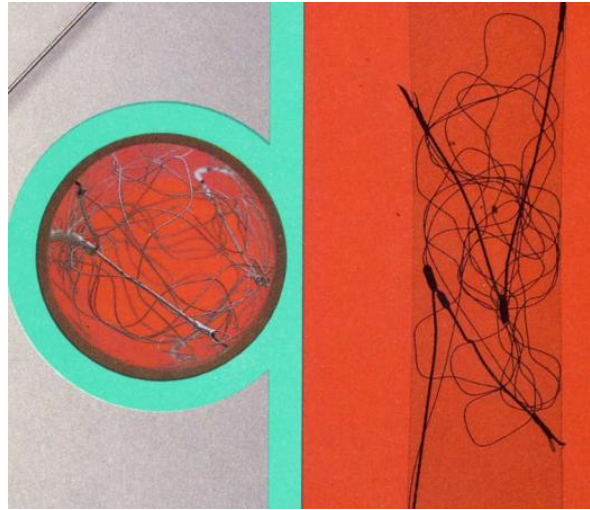
Caratteristiche ideali:

- Biocompatibilità
- Resistenza alla degradazione
- Alta capacità filtrante
- Mantenimento di regolare flusso
- Stabilità di posizione
- Facilità di inserzione ed eventuale rimozione



Indicazioni:

- Controindicazioni alla terapia anticoagulante
- Complicanze o insuccesso della stessa terapia



Da: R.Lonardi; I filtri cavali: indicazioni e metodiche, Un. Modena

4) Gestione della terapia

ENF: Dosaggio:

-80 UI/kg in bolo (5.000 UI per 70 Kg di peso)

-18 UI/Kg/h in 24 H (32.000 UI per 70 Kg di peso)

Controllo del trattamento con valutazione TTP

EBPM: Dosaggio per Enoxiparina

-100 UI/Kg 2 volte /die (6.000 UI per 2 in peso medio)

Dosaggio per Nadroparina calcica

-92,5 UI/Kg/x2/die (fiala da 0,6 ml pari a 5.700 UI per 2/die)

Controllo con dosaggio Fattore X^o att.

N.B.: con insuff. Renale (Cr Cl inf a 30 ml/min. Dimezzamento del dosaggio)

Fondaparinux: Dosaggio

-5 mg/die con peso corporeo inf. A 50 Kg.

-7,5 mg/die tra i 50 ed i 100 Kg di peso corporeo

-10 mg/die per peso superiore ai 100 Kg

N.B.:

con $\text{CrCl} < 20$ ml/min è sconsigliato l'impiego

con $20 < \text{CrCl} < 50$ riduzione del dosaggio

con $\text{CrCl} > 50$ non richiesto aggiustamento del dosaggio

In caso di reverse della coagulazione

EBPM: -Solfato di protamina 1 mg./100UI di EBPM

Utile controllo TTP e ripetere a dosaggio dimezzato l'infusione dopo 2-4 ore.

N.B.: la neutralizzazione del Fattore X° è parzialmente reversibile e dopo tre ore ricompare il 79% di Fattore X° già neutralizzato, quindi:

- Solfato di protamina
- Fatt VII° att.: 90-120 mcgr/Kg
- Complesso protrombinico 50 UI/Kg (Fatt. IX°-X°-VII°-II°)
- Plasma fresco congelato : 30 ml/Kg

Fondaparinux:

- Fatt. VII° att. (Eptalog) 90-100 mcgr/Kg
- Complesso protrombinico 50 UI/Kg (Fatt. IX°-X°-VII°-II°)
- Plasma fresco congelato : 30 ml/Kg

NON EFFICACE IL SOLFATO DI PROTAMINA

Ringraziandovi per la pazienza
dimostrata



In caso di chirurgia -Elettiva

Trattamento con dicumarolici: utilizzo della terapia "ponte"

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI TROMBOEMBOLISMO SECONDO FCSA

CLASSE DI RISCHIO	CONDIZIONI
ELEVATO	<ul style="list-style-type: none">• Protesi meccanica mitralica• Protesi meccanica aortica non recente o associata a fibrillazione atriale• Protesi valvolare con pregresso tromboembolismo arterioso• Fibrillazione atriale + pregresso tromboembolismo arterioso o valvulopatia mitralica• Tromboembolismo venoso recente (<1 mese)
BASSO O MODERATO	<ul style="list-style-type: none">• Tutti gli altri pazienti in terapia con anticoagulanti orali

N.B.: Rischio elevato:

EBPM a dosaggio subterapeutico

Rischio basso o moderato:

EBPM a dosaggio profilattico

Tabella tratta da “Dialogo sui Farmaci” 4/2009

PROCEDURE E TEMPI DI ATTUAZIONE DELLE TERAPIE PONTE SECONDO FCSA (modificato)

Timing	Procedure
Giorno -5	Sospendere la terapia anticoagulante orale con antivitamina K. Controllare INR
Giorno -4	Iniziare la terapia con eparina se il paziente è in terapia con acenocumarolo (se in range terapeutico al momento della sospensione) secondo lo schema del box 3 e 4
Giorno -3	Iniziare terapia con eparina se il paziente è in terapia con warfarin (se in range terapeutico al momento della sospensione) secondo lo schema del box 3 e 4
Almeno 12 ore prima dell'intervento	Somministrare l'ultima dose di eparina
Prima dell'intervento	Controllare INR: intervento con INR < 1,5
Mattina dopo l'intervento	Riprendere l'eparina alle stesse dosi (se almeno 12 ore dopo l'uscita dalla sala operatoria e se emostasi sicura)
Giorno +1	Riprendere la terapia anticoagulante orale ad una dose del 50% superiore a quella abituale (se emostasi sicura e se il paziente è in grado di assumere farmaci per os). Viene mantenuto il trattamento con eparina
Giorno +2	Proseguire la terapia anticoagulante orale ad una dose del 50% superiore a quella abituale (se emostasi sicura). Viene mantenuto il trattamento con eparina
Giorno +3 e successivi	Proseguire la terapia anticoagulante orale alla dose abituale (se emostasi sicura). Viene mantenuto il trattamento con eparina
Dopo 2 giorni con INR >2 (o >2,5 per pazienti a target 3)	Sospendere la somministrazione di eparina

Funzione renale (ClCr ml/min)	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Alto rischio emorragico	Basso rischio emorragico	Alto rischio emorragico	Basso rischio emorragico	Alto rischio emorragico	Basso rischio emorragico
≥80	2	1	2	1	2	1
50 - 80	2-3	1-2				
30 - 50	4	2-3				
< 30	6	4	4	2-3	ND	ND

N.B.: Ripresa trattamento con NAO 6-8 ore dopo il termine della procedura chirurgica in condizioni di emostasi sicura, altrimenti dopo 12-24 ore

Non è indicata terapia “ponte” con eparina

In caso di chirurgia -D'Urgenza

Con dicumarolici –**procrastinabile** (12 ore): vit K 10-20 mg in 100 ml fisiologica ev in 30 mn (controlli INR prima dell'intervento) e ripresa anticoagulazione con eparina 12 ore dopo intervento in stabilità coagulativa.

- **non procrastinabile**: vit K 10-20 mg stesse modalità e infusione contemporanea CPC o in alternativa plasma fresco. Alla fine controllo INR (inf 1,5, in caso contrario ripetere somministrazione con CPC o PFC –15 ml/kg-)

N.B.: la vit K è antidoto, ma con inizio dell'effetto dopo 4-6 ore ed effetto pieno a distanza di 24 ore.

In caso di chirurgia -D'Urgenza

Con NAO

| Gli esami normali della coagulazione non servono per i NAO.

In attesa della validazione dei test specifici quantitativi:

- conoscere l'orario di assunzione dell'ultima compressa di farmaco (NAO)
- assunzione di carbone se il NAO è stato assunto meno di 2 ore prima
- valutare creatinina, funzione epatica, emocromo

**se possibile intervenire dopo almeno 12 ore
dall'ultima somministrazione.**

In caso di intervento NON differibile eseguire secondo l'ordine sotto riportato:

- Concentrati di complesso protrombinico a 3 o a 4 fattori (50UKg): **PROTROMPLEX®**
oppure **UMANCOPLEX®**
- Emodialisi in caso di elevati livelli di dabigatran associati a insufficienza renale (es. $>200\text{ng/ml}$
e $\text{ClCr} < 50 \text{ ml/min}$)
- Uso di FVIIa ricombinante (90-100mcg/kg) da riservare alle emorragie potenzialmente mortali
che non hanno risposto alle precedenti terapie.

Dopo la chirurgia rivalutare il paziente

Se sanguinamento eccessivo, considerare la risomministrazione di concentrati

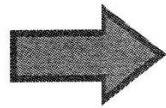
In corso di complicanze emorragiche chirurgiche con dicumarolici

- vit K 10 mg in 100 ml fisiologica ev in 30 mn e infusione contemporanea CPC o in alternativa plasma fresco. Alla fine controllo INR (inf 1,5)
- in caso contrario ripetere somministrazione con CPC o PFC (15ml/kg)
- Dose profilattiche eparina EBPM a partire da 24-48 ore dall'episodio.
- Ripresa della TAO valutata caso per caso (rischio/ beneficio)

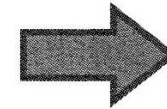
In corso di complicanze emorragiche
chirurgiche con NAO

Entità del sanguinamento

Lieve



Moderato



Grave

Ritardo / non
assunzione dose
per 12 ore

- sospensione
terapia
- Misura creatinina,
funzione epatica,
emocromo
- Compressione
meccanica,
chirurgia/emostasi
locale,
reintegrazione liquidi
/ GRF
- Carbone se
assunzione < 2 h

- concentrati di
complesso
protrombinico
50U/Kg
- Emodialisi se
dabigatran elevato
con ridotta
funzione renale
- FVIIa 90-100
mcg/ kg

Gestione valori INR fuori intervallo terapeutico

<5 senza emorragia riduzione o sospensione terapia

≥5 INR < 9 senza emorragia sospensione 1-2 gg.
● somministrazione vit. K (1-2,5 mg.)

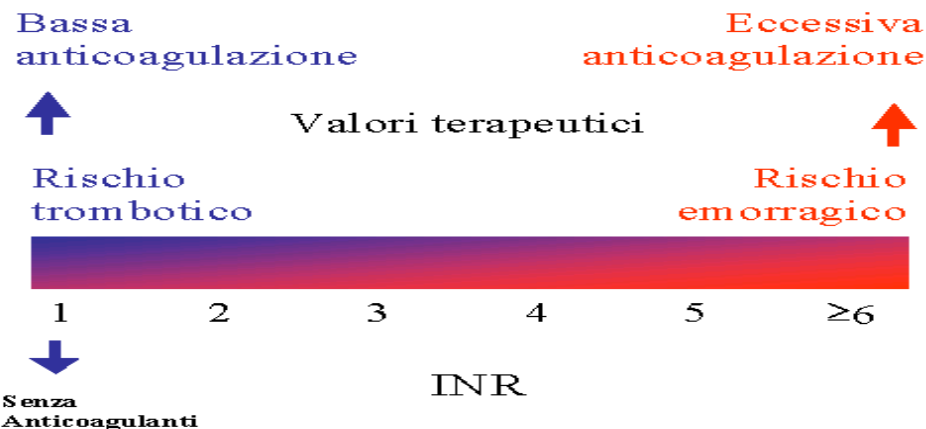
>9 senza emorragia sospensione e vit K (5-10 mg. per os)

con emorragia sospens. terapia + vit K 10 mg e.v

● plasma fresco congelato

● concentrato complesso protrombinico

● fattore VII° ricombinante



Emorragie in corso di NAO

Stabilizzazione emodinamica, valutazione di sede, tempo da ultima dose e funzione renale

Emorragia
lieve

- Emostasi locale
- Ritardare la dose successiva o interrompere (rischio/beneficio)

Emorragia moderata
grave

Misure generali

- Interruzione NAO
- Compressione meccanica
- Intervento chirurgico
- Fluidi di sostituzione e controllo emodinamico

Trasfusione di:

- Globuli rossi se anemia
- FFP se coagulopatia
- Piastrine se ipopiastrinemia

Emorragia
pericolosa per la vita

Misure generali+Trasfusione+

- TI e supporto emodinamico
- PCC 4 fattori (riva e api)
- PCC attivato (dabi)

- Carbone orale (dabi <2h)
- Emodialisi (dabi)
- Desmopressina
- Antifibrinolitici

Risultati dei trial sui NAO nel trattamento del TEV in acuto

Trial	Disegno	Farmaco	Confronto	Recidiva di TEV + morte per TEV	Sanguinamenti maggiori	Sanguinamenti Maggiori + CRNM	
				NOAC vs confronto (%), P-value			
Apixa	AMPLIFY¹	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-DVT²	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-PE³	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-COVER⁴	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-VTE⁷	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

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

Disegno dei trial sul trattamento esteso del TEV*

Trial	Tx prima della Randomizzazione	Disegno	Farmaco	Comparatore	Durata
AMPLIFY Extended Therapy¹	6-12 mesi di AC	Doppio cieco	Apixaban 2.5 mg o 5 mg BD	Placebo	12 mesi
EINSTEIN Extension²	6-12 mesi di AVK o rivaroxaban	Doppio cieco	Rivaroxaban 20 mg OD	Placebo	6-12 mesi
RE-SONATE³	6-18 mesi di AVK	Doppio cieco	Dabigatran 150 mg BD	Placebo	6 mesi
RE-MEDY³	3-12 mesi di AVK	Doppio cieco	Dabigatran 150 mg BD	Warfarin	Fino a 36 mesi

1.Agnelli G. et al. *New England J Med* 2013; 368: 699-708

2.The EINSTEIN Investigators *New England J Med* 2010; 363: 2499-5101.

3.Schulman S. et al. *New England J Med* 2013; 368: 709-18

Non esistono studi head-to-head, pertanto non si possono fare confronti diretti.

Riduzione della dose

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Anziani	<ul style="list-style-type: none">• Nessun aggiustamento della dose raccomandato• L'aumento dell'età può aumentare il rischio emorragico	<ul style="list-style-type: none">• Nessun aggiustamento della dose raccomandato	<ul style="list-style-type: none">• Età ≥ 80: 110 mg BID• Età 75-80: 150 mg BID• 110 mg BID considerare quando il rischio individuale tromboembolico è basso e il rischio emorragico è alto
Peso corporeo	<ul style="list-style-type: none">• Non è richiesto un aggiustamento della dose• Il basso peso (< 60 kg) può aumentare il rischio emorragico	<ul style="list-style-type: none">• Non è richiesto un aggiustamento della dose	<ul style="list-style-type: none">• Non è richiesto un aggiustamento della dose• Un'attenta sorveglianza clinica è raccomandata nei pazienti con peso < 50 kg

Pazienti con insufficienza renale: riassunto

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Lieve CrCl 50 – ≤ 80 mL/min		<ul style="list-style-type: none"> Non necessita aggiustamento della dose 	<ul style="list-style-type: none"> Non necessita aggiustamento della dose
Moderata CrCl 30 – ≤ 50 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> Non necessita aggiustamento della dose 	<ul style="list-style-type: none"> Prime 3 settimane: 15 mg BID Dopo le prime 3 settimane: 20 mg OD Considerare la riduzione della dose da 20 mg OD a 15 mg OD se il rischio emorragico sopravanza il rischio di recidive di TVP e EP 	<ul style="list-style-type: none"> Non necessita aggiustamento della dose Per i pazienti ad alto rischio di sanguinamento considerare la riduzione della dose a 110 mg BID
Grave CrCl 15 – ≤ 30 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> Usare con cautela 	<ul style="list-style-type: none"> Usare con cautela in quelli con insufficienza renale grave 	
CrCl < 15 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> Non raccomandato 	<ul style="list-style-type: none"> Non raccomandato 	<ul style="list-style-type: none"> Controindicato

Possibili ulteriori trattamenti EP:

-Embolectomia chirurgica

-Trattamento con catetere:

-frammentazione del trombo

-trombectomia reolitica

-trombectomia rotazionale

-trombolisi farmacomeccanica

TEV: Embolia polmonare:

Clinica sfumata con sintomatologia caratterizzata da

-dispnea

-dolore toracico

-espettorato striato di sangue

-tosse

Emogas analisi

RX torace

Elettrocardiogramma



Non patognomonic

-Ecocardiogramma

- In fase di emergenza con shock l'assenza di sovraccarico esclude l'embolia polmonare come causa di compromissione emodinamica

-In una fase stabilizzata consente valutazioni di uno stato ipertensivo del circolo polmonare

-Angiotac: Gold standard nella valutazione del letto polmonare. riscontro occasionale di EP asintomatica, studio di evoluzione della trombosi con abbinamento di studio addominale, ricerca di foci emboligeni

-Scintigrafia ventilatoria e perfusoria: già tecnica di riferimento dello studio del letto polmonare, ormai pressoché abbandonata.

-Angiografia polmonare diretta: non più eseguita

-Angiografia selettiva catetere-guidata: con misurazione delle pressioni in atrio dx e letto polmonare di rarissimo impiego.

PERCORSO DI DIAGNOSI:

Quadro clinico come punto di partenza

Score di Geneva (semplificato)

Valutazione di probabilità
clinica

Criteri clinici predittivi di embolia polmonare		
Geneva score modificato	Punteggi	
	Versione originale	Versione semplificata
Pregressa TVP o EP	3	1
Frequenza cardiaca 75-94 b/min	3	1
≥95 b/min	5	2
Chirurgia o frattura nell'ultimo mese	2	1
Emottisi	2	1
Cancro attivo	2	1
Dolore monolaterale alla gamba	3	1
Dolore alla palpazione di una vena profonda ed edema monolaterale alla gamba	4	1
Età >65 anni	1	1
Probabilità clinica		
<i>Score a tre livelli</i>		
Bassa	0-3	0-1
Intermedia	4-10	2-4
Alta	≥11	≥5
<i>Score a due livelli</i>		
EP improbabile	0-5	0-2
EP probabile	≥6	≥3

VALUTAZIONE PROGNOSTICA DI EP SU PARAMETRI CLINICI

Versione originale e semplificata del Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)		
Parametro	Versione originale	Versione semplificata
Età	Età in anni	1 punto (se età >80 anni)
Sesso maschile	+10 punti	-
Cancro	+30 punti	1 punto
Scompenso cardiaco cronico	+10 punti	1 punto
Patologia polmonare cronica	+10 punti	
Frequenza del polso ≥ 110 b/min	+20 punti	1 punto
Pressione arteriosa sistolica <100 mmHg	+30 punti	1 punto
Frequenza respiratoria >30 atti/min	+20 punti	-
Temperatura corporea <36°C	+20 punti	-
Alterazione dello stato mentale	+60 punti	-
Saturazione ossiemoglobinica arteriosa <90%	+20 punti	1 punto
Classi di rischio¹		
	<p>Classe I: ≤ 65 punti rischio di mortalità a 30 giorni molto basso (0-1.6%)</p> <p>Classe II: 66-85 punti rischio di mortalità basso (1.7-3.5%)</p> <p>Classe III: 86-105 punti rischio di mortalità intermedio (3.2-7.1%)</p> <p>Classe IV: 106-125 punti rischio di mortalità alto (4.0-11.4%)</p> <p>Classe V: >125 punti rischio di mortalità molto alto (10.0-24.5%)</p>	<p>0 punti = rischio di mortalità a 30 giorni 1.0% (IC 95% 0.0%-2.1%)</p> <p>≥ 1 punto = rischio di mortalità a 30 giorni 10.9% (IC 95% 8.5%-13.2%)</p>

VALUTAZIONE RISCHIO MORTALITA' PRECOCE IN EP

PARAMETRI		SCHOK- IPOTENSIONE	PESI	DISF. VENTR. DX; rapp vd/vs= 0,9-1	Biomarker laboratoristici (BNP- TROPONINA)
ALTO		pos	si	si	si
INTERMEDIO	alto	neg	no	si	si
	basso	neg	no	si	1 o assenza di entrambi
BASSO		neg	no	no	controllo opinabile in negatività dei precedenti