

Terapia dell'embolia polmonare

Aggiornamento per il medico di famiglia
SSMIG-TI

Lugano, 15 novembre 2023

Prof. Dr. med. Marco Pons



Terapia dell'embolia polmonare

- Eparina non frazionata e dicumarinici
- Eparina a basso peso molecolare
- NOAC
- Durata della terapia anticoagulante

Terapia dell'embolia polmonare in fase acuta

Eparina i.v. e dicumarinico

ANTICOAGULANT DRUGS IN THE TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM A CONTROLLED TRIAL

D. W. BARRITT
M.D. Lond., M.R.C.P.

S. C. JORDAN
M.B. Brist.

*From the Departments of Medicine and Cardiology,
United Bristol Hospitals*

TABLE II—RESULTS IN FIRST 35 CASES

Group	Total	Deaths from pulmonary embolism	Non-fatal recurrences	Other deaths
Untreated ..	19	5	5	0
Treated ..	16	0	0	1

- Mortalità senza terapia 26%
- Terapia AC riduce la mortalità
- Beneficio nell'EP estrapolato per TVP
- Standard: eparina durante il ricovero e dicumarinico alla dimissione

Terapia della malattia trombo-embolica venosa (TEV) in fase acuta

Ottimizzazione della terapia con eparina

Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis

Table 4. Frequency of Recurrent Venous Thromboembolism According to Whether the Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Response Was above or below the Lower Limit of the Prescribed Range.

TREATMENT GROUP	FREQUENCY OF RECURRENT VENOUS THROMBOEMBOLISM		P VALUE
	APTT RESPONSE <LOWER LIMIT	APTT RESPONSE ≥LOWER LIMIT	
	<i>no. of patients (%)</i>		
Subcutaneous	10/36 (27.8)	1/21 (4.8)	0.041
Intravenous	3/17 (17.6)	0/41	0.022
All patients*	13/53 (24.5)	1/62 (1.6)	<0.001

*The relative risk of recurrent venous thromboembolism was 15 times higher in patients with an APTT response below the lower limit (1.5 times control) of the prescribed range for 24 hours or more from the start of therapy than in patients with an APTT response at or above the lower limit.

- **Riduzione delle recidive di TVP se aPTT > 1.5**

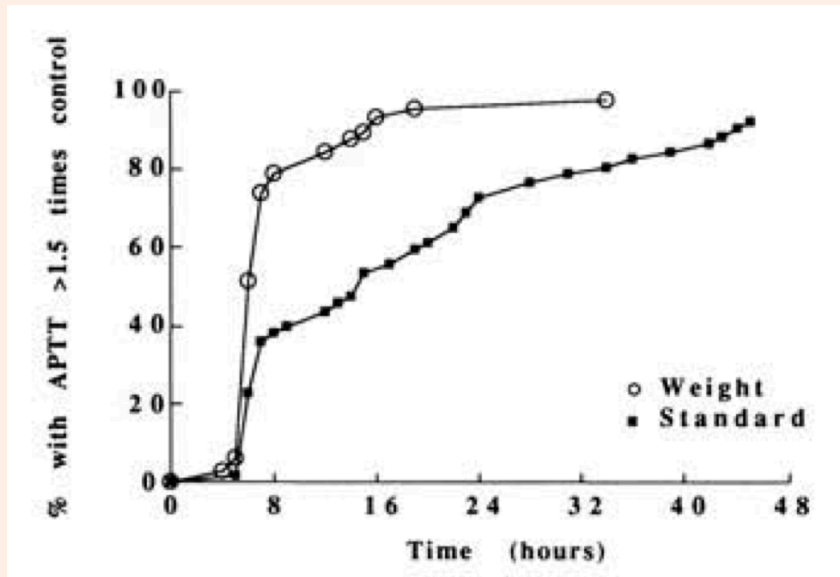
Hull et al. N Engl J Med 1986; 315:1109-1114

Terapia della malattia trombo-embolica venosa in fase acuta

Ottimizzazione della terapia con eparina

The Weight-based Heparin Dosing Nomogram Compared with a “Standard Care” Nomogram

A Randomized Controlled Trial



- **Riduzione delle recidive di TVP nei pazienti che ricevono una dose superiore di eparina**
- **Raggiungere un valore di aPTT terapeutico entro 48 ore**

Terapia della malattia trombo-embolica venosa in fase acuta

Durata della terapia con eparina

Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis

Table 2. Recurrent Venous Thromboembolic Events in the Two Groups.

EVENT	TIME AFTER START OF HEPARIN (DAYS)	INR*	UNDERLYING DISORDER OR SURGERY
Long-course group (n = 7)			
Pulmonary embolism	17	2.4	Hip surgery
Deep-vein thrombosis	21	1.7	Idiopathic deep-vein thrombosis
Deep-vein thrombosis	22	2.4	Previous deep-vein thrombosis
Deep-vein thrombosis	24	1.5	Cancer
Deep-vein thrombosis	37	1.7	Knee surgery, previous deep-vein thrombosis
Deep-vein thrombosis	53	2.7	Knee surgery, previous deep-vein thrombosis
Deep-vein thrombosis†	70	—	Hip surgery
Short-course group (n = 7)			
Deep-vein thrombosis	21	1.7	Hip surgery
Deep-vein thrombosis	27	2.7	Paralysis of leg, previous deep-vein thrombosis
Deep-vein thrombosis	28	1.7	Idiopathic deep-vein thrombosis
Deep-vein thrombosis	30	3.1	Idiopathic deep-vein thrombosis
Deep-vein thrombosis‡	50	1.6	Transurethral prostatectomy, paralysis of leg
Deep-vein thrombosis	52	3.1	Paralysis of leg
Deep-vein thrombosis‡	53	—	Cancer

- **Eparina: 5 giorni**
 - Stessa efficacia di 10 giorni di terapia
 - Minor rischio di trombocitopenia
- **Riduzione della durata di degenza**

Terapia della malattia trombo-embolica venosa in fase acuta

Combinazione eparina e dicumarinici

SAFETY AND EFFICACY OF WARFARIN STARTED EARLY AFTER SUBMASSIVE VENOUS THROMBOSIS OR PULMONARY EMBOLISM ☆

TABLE III—RATES OF RECURRENT VTE, BLEEDING, AND MORTALITY

—	Completed trial		Withdrawn		Excluded (n = 78*)
	L (n = 127)	S (n = 139)	L (n = 10)	S (n = 3)	
<i>Symptoms of recurrent VTE:</i>					
Confirmed	4 (3.1%)	3 (2.2%)	0	0	6 (7.7%)
Probable	2 (1.6%)	1 (0.7%)	0	0	0
Possible	0	1 (0.7%)	0	0	2 (2.6%)
Total VTE†	6 (4.7%)	5 (3.6%)	0	0	8 (10.3%)
VTE refuted	6 (4.7%)	11 (7.9%)	0	1	0
<i>Bleeding:</i>					
Major	2 (1.6%)	3 (3.9%)	0	0	6† (7.7%)
Minor	31 (24%)	19 (14%)	1	1	4 (5%)
<i>Death‡</i>	3 (2.4%)	5 (3.6%)	0	0	5 (6.4%)

- **Inizio rapido della terapia con dicumarinici: efficace senza aumento delle emorragie**
- **Riduzione della durata di degenza**

Gallus et al. Lancet. 1986;2:1293-6

Terapia della malattia trombo-embolica venosa in fase acuta

Terapia con dicumarinici

Oral Anticoagulants

Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range

Table 1—*Recommended Therapeutic Range for Oral Anticoagulant Therapy*

Indication	INR
Prophylaxis of venous thrombosis (high-risk surgery)	
Treatment of venous thrombosis	
Treatment of pulmonary embolism	
Prevention of systemic embolism	
Tissue heart valves	2.0–3.0
AMI (to prevent systemic embolism)*	
Valvular heart disease	
Atrial fibrillation	
Mechanical prosthetic valves (high risk)	2.5–3.5
Bileaflet mechanical valve in aortic position	2.0–3.0

- **Dicumarinici a bassa dose**
 - Stessa efficacia dei dicumarinici a dose alta
 - Meno emorragie
- **Introduzione del monitoraggio con INR**

Hirsch et al. CHEST 1998; 114:445S-469S

Terapia della malattia trombo-embolica venosa in fase acuta

Eparina a basso peso molecolare (LMWH)

Treatment of Venous Thrombosis with Intravenous Unfractionated Heparin Administered in the Hospital as Compared with Subcutaneous Low-Molecular-Weight Heparin Administered at Home

Table 4. Recurrent Venous Thromboembolism, Major Bleeding, and Death in the Study Patients According to Treatment Group.*

EVENT AND TIME OF OCCURRENCE	STANDARD HEPARIN (N = 198)	LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN (N = 202)
Recurrent venous thromboembolism — no. of patients (%)		
Days 0–14	5	4
Days 15–84	5	4
Day 85 to end of follow-up	7	6
All	17 (8.6)	14 (6.9)
	Difference, 1.7 percentage points (95% CI, – 3.6 to 6.9)	
Major bleeding — no. of patients (%)		
Days 0–14	2	1
Days 15–84	2	0
All	4 (2.0)	1 (0.5)
	Difference, 1.5 percentage points (95% CI, – 0.7 to 2.7)	
Death — no. of patients (%)		
Days 0–14	0	0
Days 15–84	7	4
Day 85 to end of follow-up	9	10
All	16 (8.1)	14 (6.9)
	Difference, 1.2 percentage points (95% CI, – 4.0 to 6.3)	

- **LMWH vs. eparina standard**
 - **Stessa efficacia**
 - **Senza aumento delle emorragie**
- **Riduzione della durata di degenza**
- **Terapia domiciliare**

EP: terapia domiciliare o in ospedale ?

sPESI: simplified Pulmonary Embolism Severity Index

Parameter	Simplified version ²¹⁸
Age	1 point (if age >80 years)
Male sex	-
Cancer	1 point
Chronic heart failure	1 point
Chronic pulmonary disease	1 point
Pulse rate ≥ 110 b.p.m.	1 point
Systolic blood pressure <100 mm Hg	1 point
Respiratory rate >30 breaths per minute	-
Temperature <36 °C	-
Altered mental status	-
Arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	1 point

Mortalità a 30 giorni: **0 punti 1%**
 ≥ 1 punto 10.9%

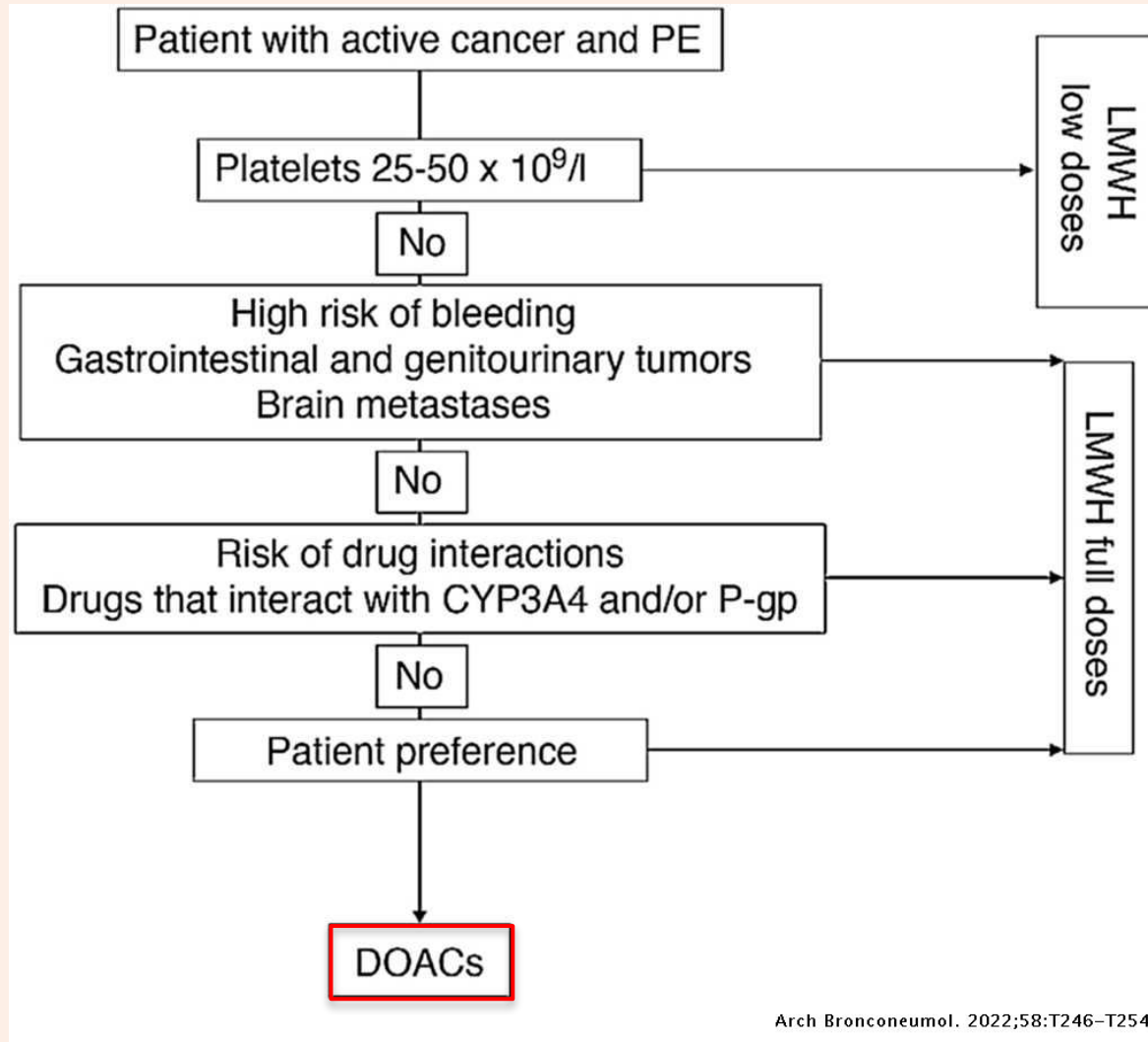
P. Wells et al. Thromb Thrombolysis 2019;48(1):149

Terapia anticoagulante con **NACO**

Anticoagulanti orali

Farmaco	Dose	Commenti
Inibitori del fattore Xa		
Apixaban Eliquis®	10 mg per via orale 2 volte/die per 7 giorni Quindi 5 mg per via orale 2 volte/die	Il dosaggio può essere ridotto a 2,5 mg 2 volte/die dopo 6-12 mesi di trattamento.
Edoxaban Lixiana®	60 mg per via orale 1 volta/die Se la clearance della creatinina è 15-50 mL/min (0,25-0,83 mL/secondo) o se il peso corporeo ≤ 60 kg, 30 mg per via orale 1 volta/die	Il trattamento iniziale con eparina è necessario per 5-10 giorni. L'edoxaban non deve essere usato se la clearance della creatinina è < 15 mL/min (< 0,25 mL/secondo).
Rivaroxaban Xarelto®	15 mg per via orale 2 volte/die per 21 giorni assunto con il cibo Poi 20 mg per via orale 1 volta/die assunto con il cibo	Il rivaroxaban non deve essere utilizzato per la trombosi venosa profonda o per l'embolia polmonare se la clearance della creatinina è < 30 mL/min (< 0,5 mL/secondo). Il dosaggio può essere ridotto a 10 mg 1 volta/die dopo 6-12 mesi di trattamento.
Inibitore del fattore IIa (trombina)		
Dabigatran Pradaxa®	150 mg per via orale 2 volte/die	Il trattamento iniziale con eparina è necessario per 5-10 giorni. Il dabigatran non deve essere utilizzato per la trombosi venosa profonda se la clearance della creatinina è < 30 mL/min.

Terapia anticoagulante nei **pazienti oncologici**

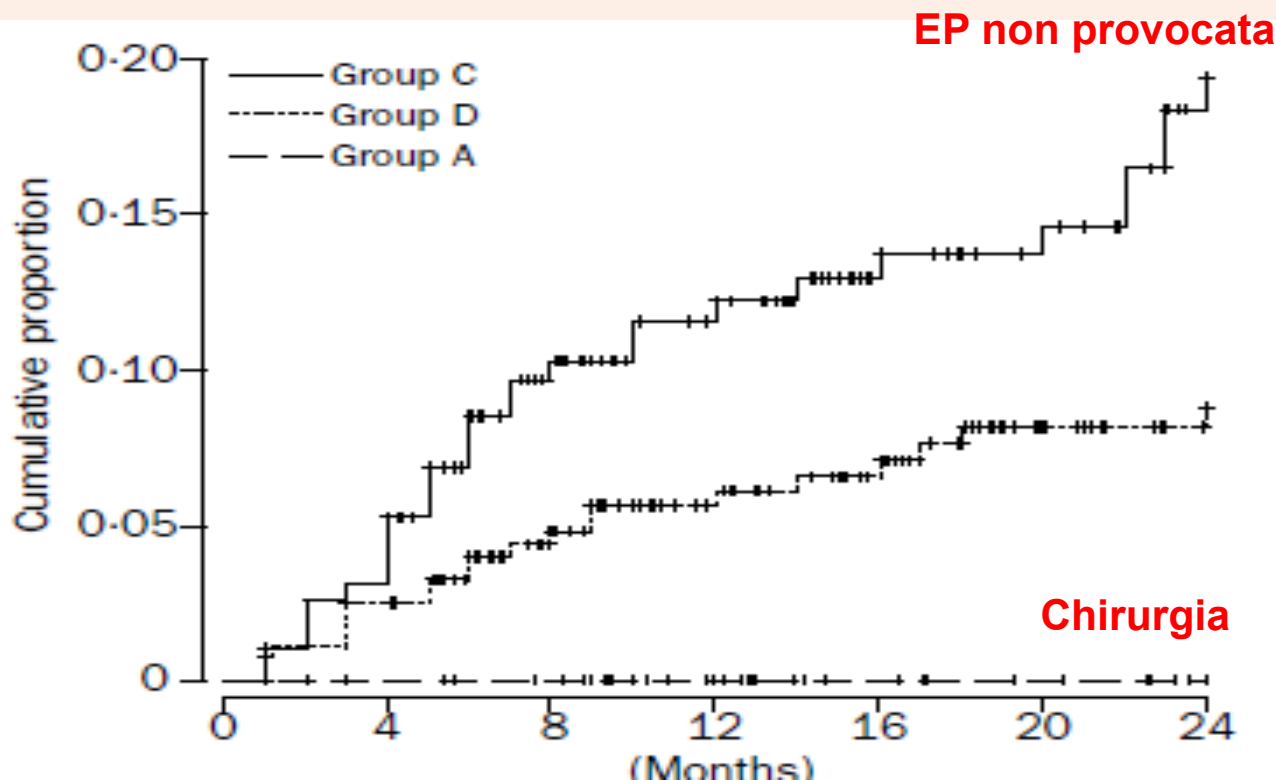


LMWH

**Durata della
terapia
anticoagulante**



Durata della terapia anticoagulante



Studi prospettici

10% nel primo anno

30% dopo 5 anni

Trials randomizzati

≤1% nel primo anno

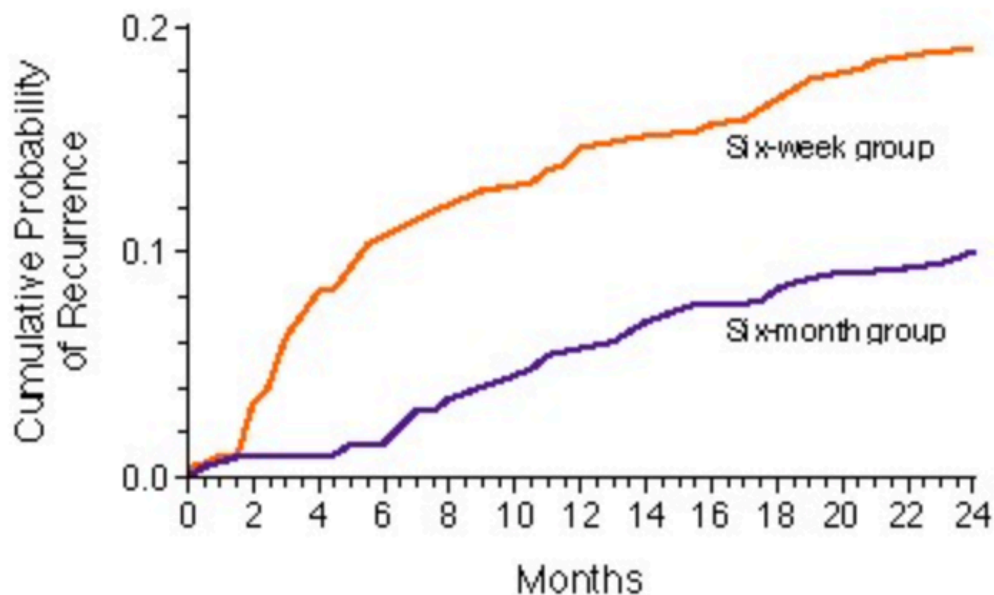
3% dopo 5 anni

Fattori di rischio !

Baglin et al. Lancet 2003;362:523

Durata della terapia anticoagulante

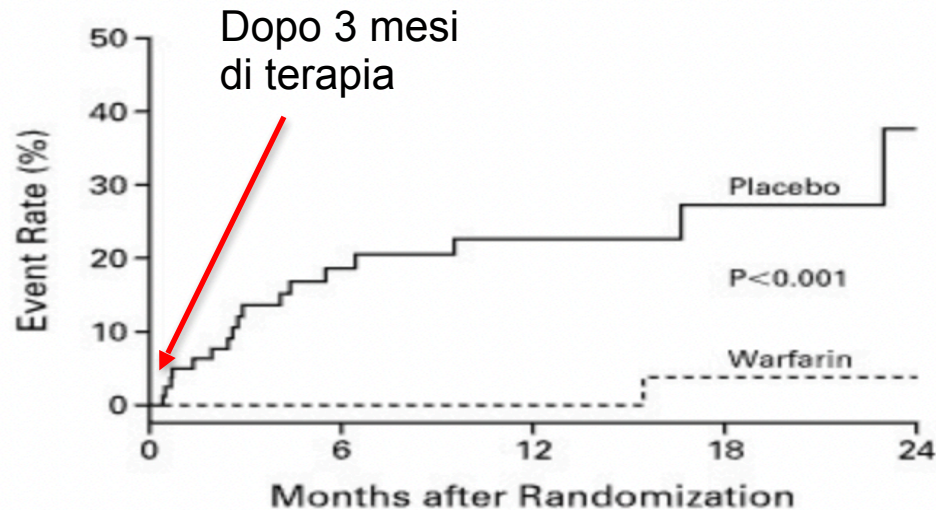
A Comparison of Six Weeks with Six Months of Oral Anticoagulant Therapy after a First Episode of Venous Thromboembolism



**6 settimane
non bastano**

Durata della terapia anticoagulante

A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism



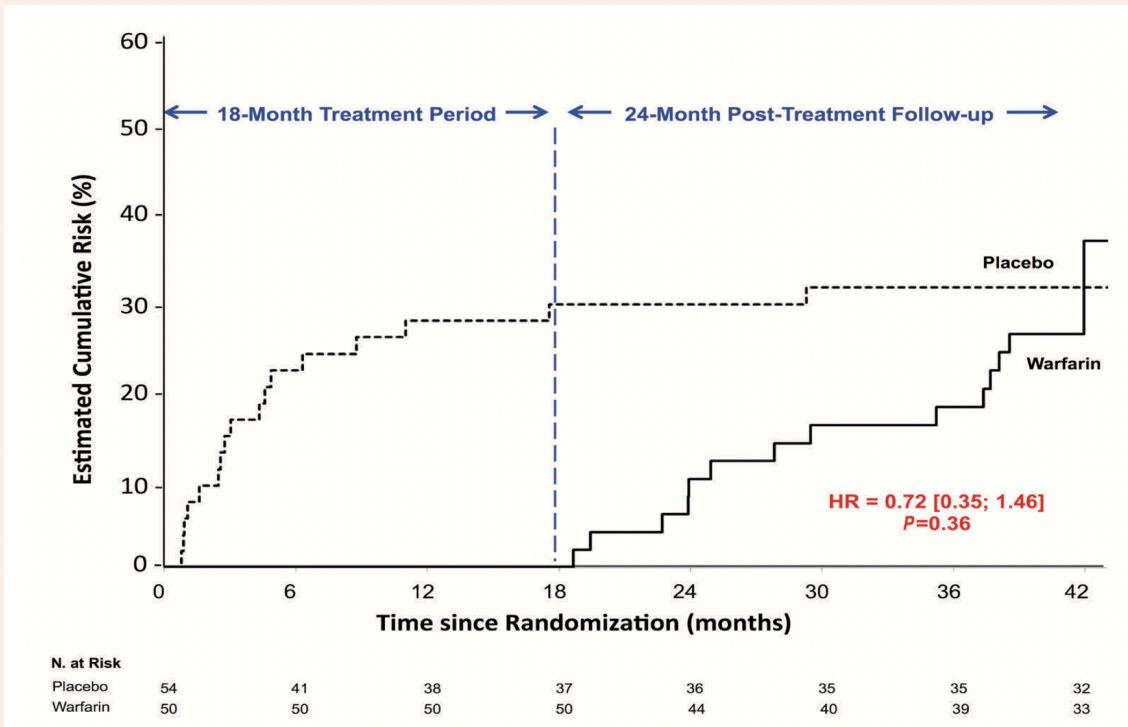
PATIENTS AT RISK

Placebo	83	44	25	14	4
Warfarin	79	57	36	21	11

Il rischio rimane basso fin tanto che il trattamento anticoagulante prosegue

Durata della terapia anticoagulante

Six months *versus* two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial



- 18 mesi di AC riducono le recidive di TVP e di emorragia maggiore
- Questo beneficio non è mantenuto dopo la sospensione dell'AC

TVP: 6 mesi di anticoagulazione

Ulteriori 18 mesi: anticoagulazione vs. placebo

Ulteriori 24 mesi: stop anticoagulazione

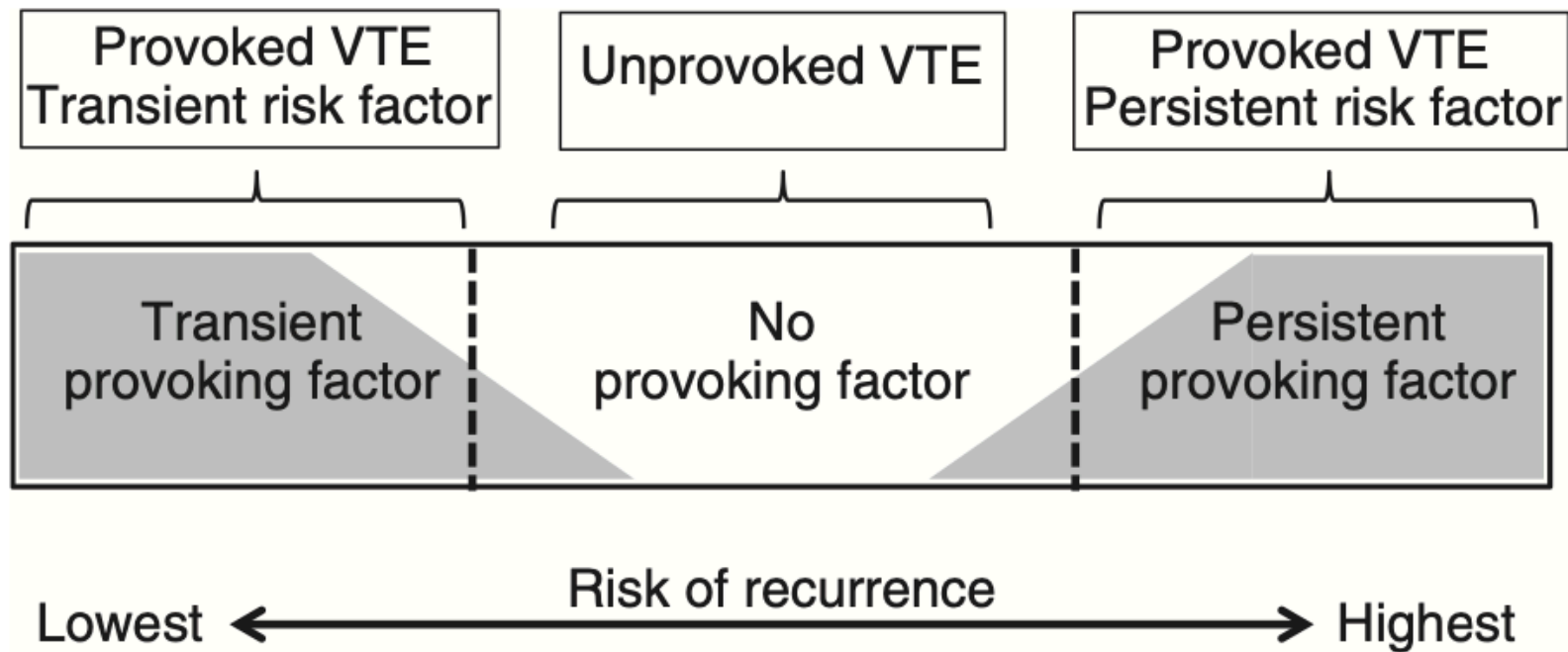
Durata della terapia anticoagulante ?

- La terapia AC iniziale più lunga non riduce il rischio di recidiva di TEV dopo la sospensione dell'AC
- Quali **opzioni?**
- **Terapia breve (3-6 mesi) o a lungo termine**



Durata della terapia anticoagulante

TEV provocata vs. non provocata

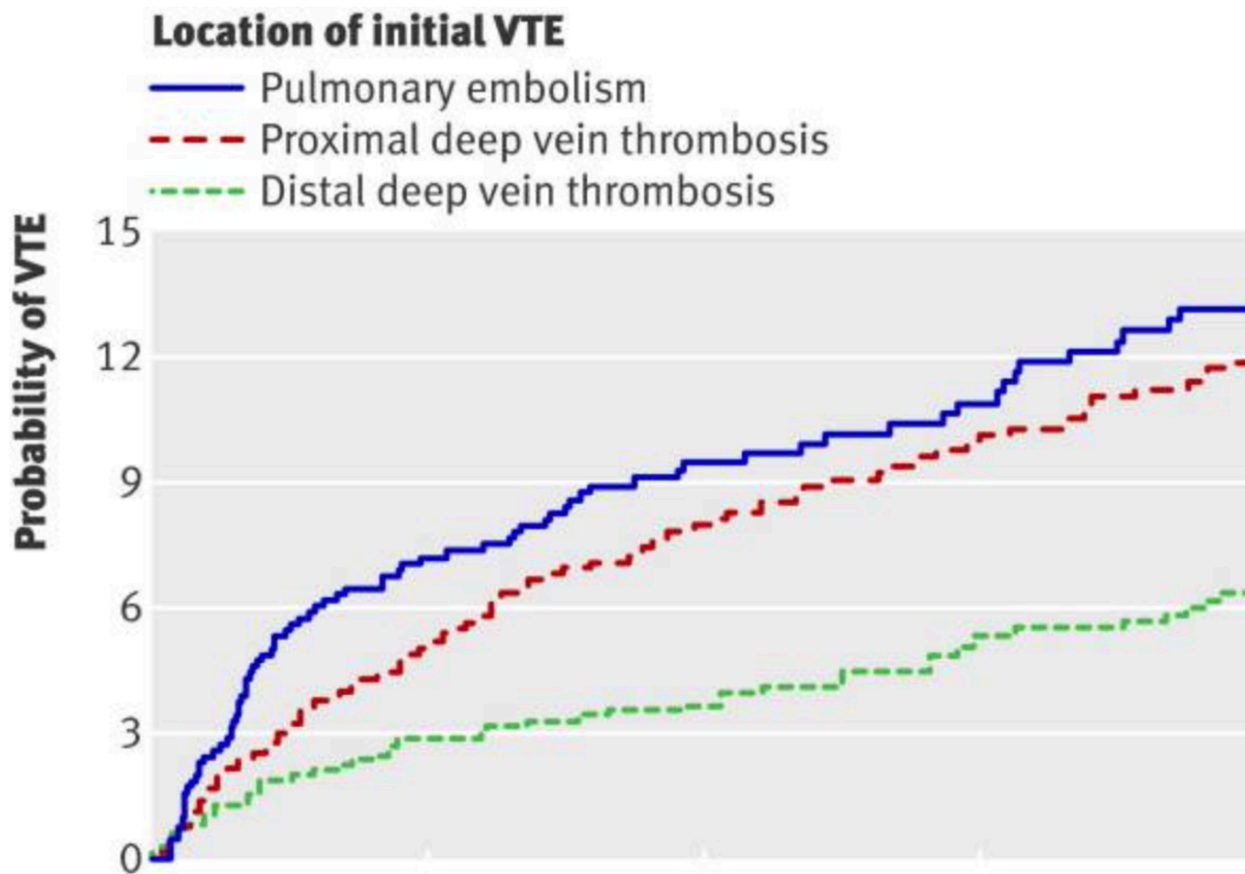


Durata della terapia anticoagulante

- **Fattore di rischio transitorio: terapia 3 mesi**
 - Trauma maggiore, intervento chirurgico, ospedalizzazione con immobilizzazione > 3 giorni
- **Fattore di rischio permanente: terapia a lungo termine**
 - Neoplasia attiva, secondo episodio di TEV, trombofilia severa (sindrome anticorpi antifosfolipidi, carenza antitrombina)
- **Risposta ambigua**
 - EP e TVP prossimale non provocata
 - Neoplasia «guarita»

Durata della terapia anticoagulante

Localizzazione iniziale della TEV

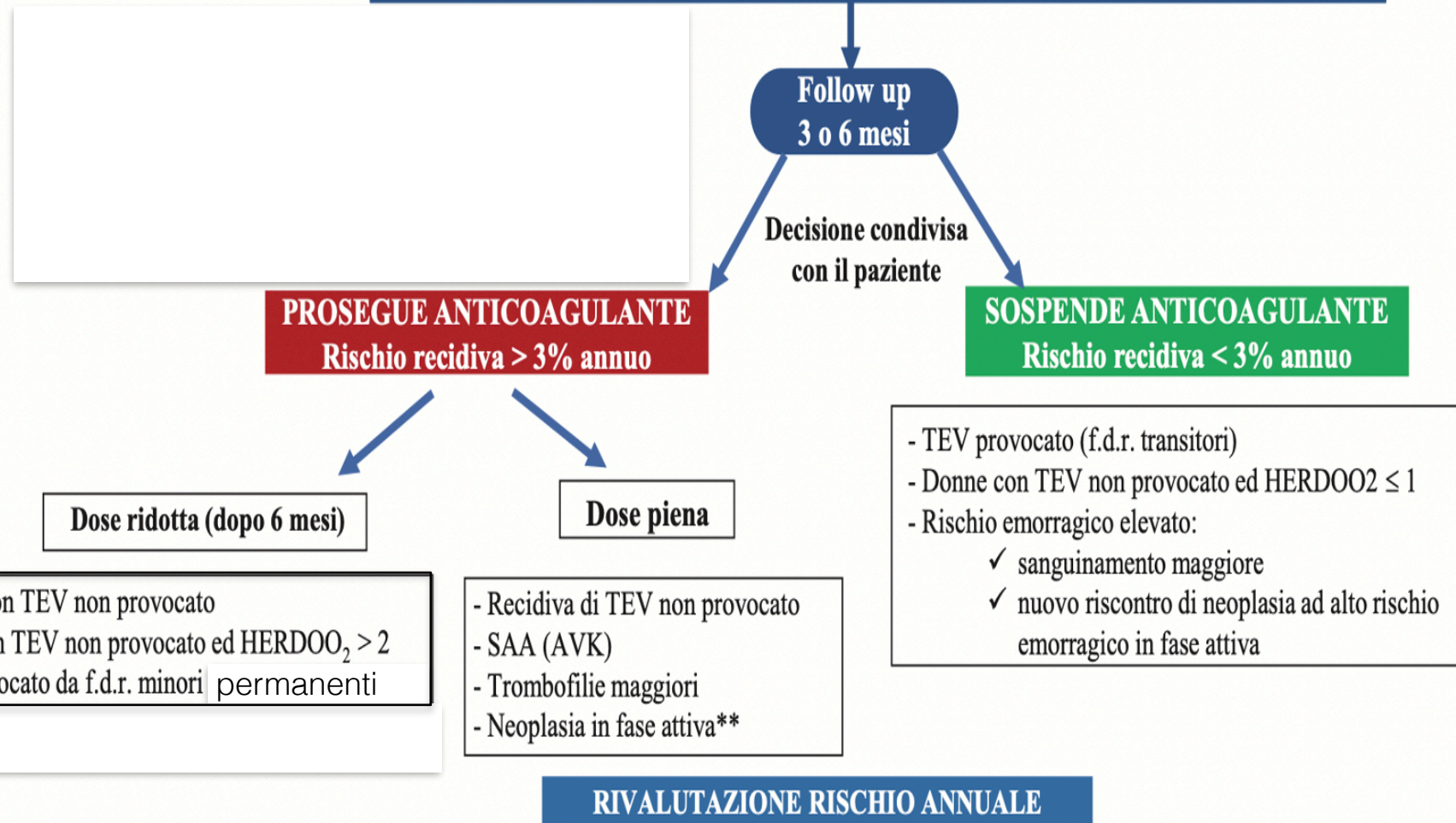


ANTICOAGULANTE FASE ACUTA

DOAC: 1° SCELTA

AVK: eGFR < 15 ml/min, protesi valvolare/i meccanica, stenosi mitralica > moderata, SAA

EBPM: PLT < 50000/mm³, neoplasia alto rischio sanguinamento (S.N.C., g.i.)



Modificato da:

G Ital Cardiol 2023;24(4):275-284

Durata della terapia anticoagulante

HERDOO2 rule

- **0 o 1 punto: donne a basso rischio di recidiva di TEV**
Dopo TEV non provocata trattata con AC per 5-12 mesi

Men continue and HERDOO2

All men continue oral anticoagulants

Women with 2 or more of the following features should continue oral anticoagulants:

- 1) HER: any Hyperpigmentation, Edema, Redness of either lower extremity
- 2) VIDAS D- Dimer: $\geq 250 \mu\text{g/L}$
- 3) Obesity: BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- 4) Older age: ≥ 65 years

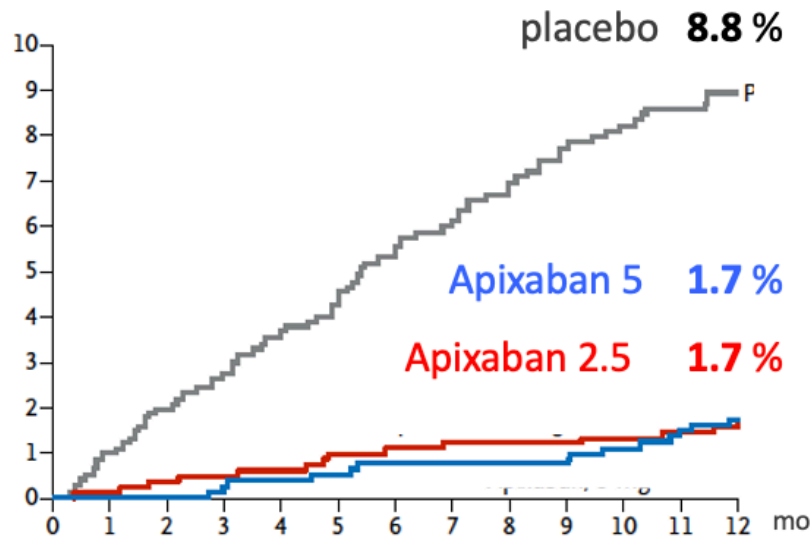
Unico score validato
prospetticamente

Rodger et al. BMJ. 2017; 356: j1065

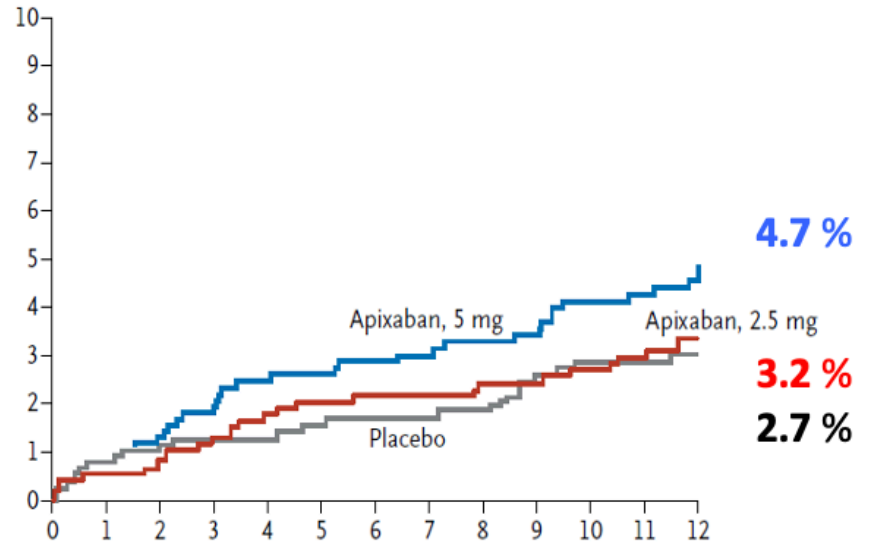
Durata della terapia anticoagulante

HERDOO2 rule

Symptomatic Recurrent VTE or VTE-Related Death



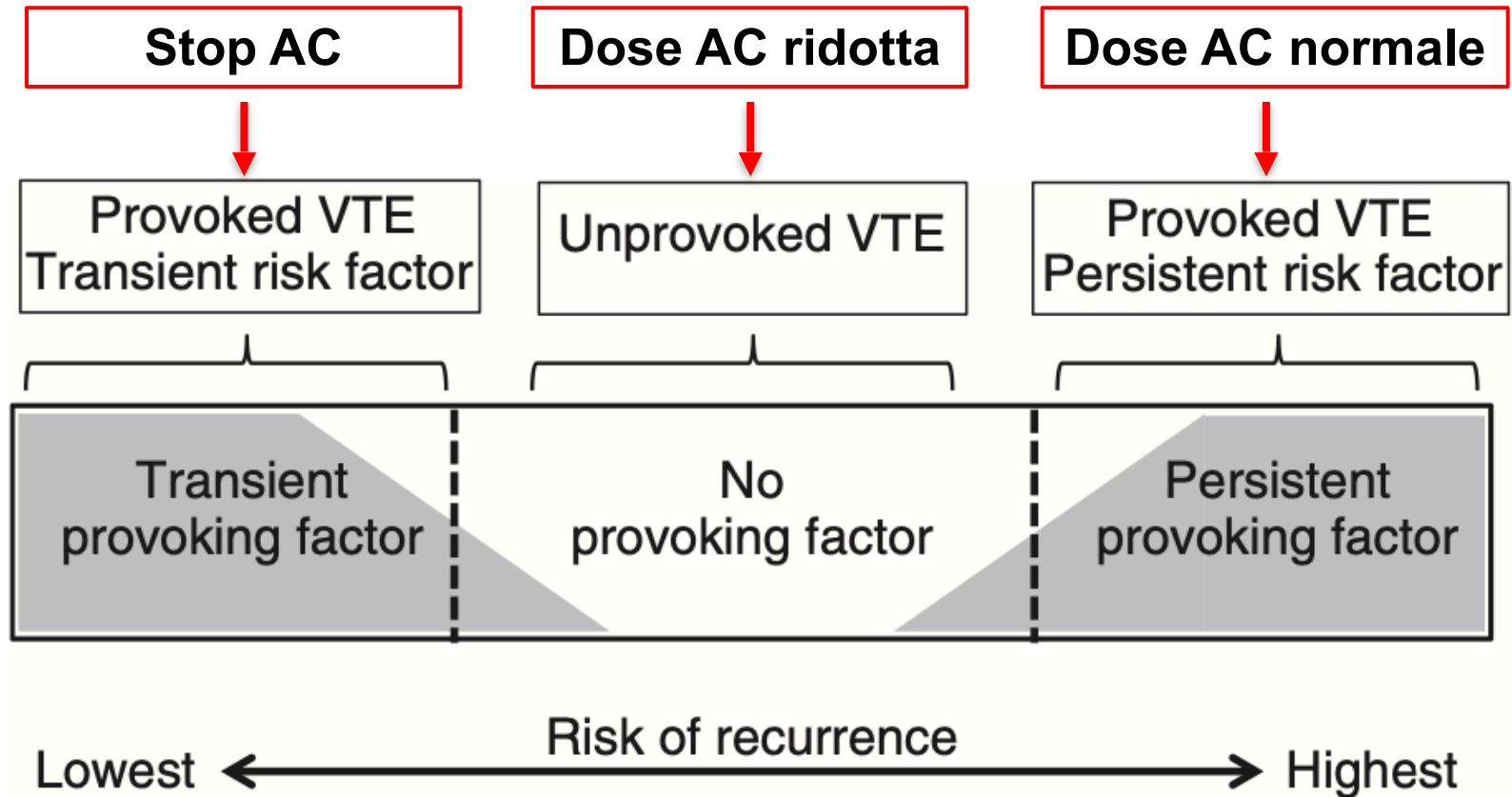
Major or Clinically Relevant Nonmajor Bleeding



Agnelli et al. NEJM 2013;368:699-708

Durata della terapia anticoagulante

TEV provocata vs. non provocata



TEV: durata della terapia anticoagulante

Rischio di recidiva e rischio emorragico

Dose ridotta



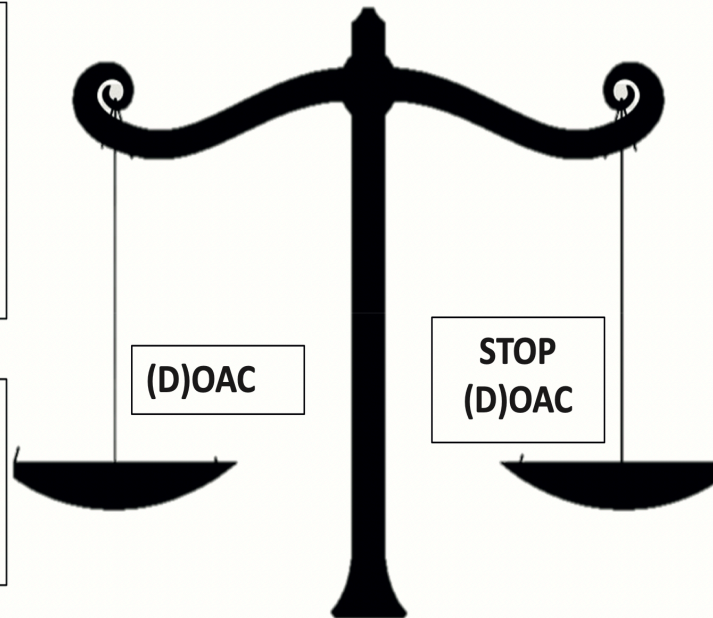
Rischio recidiva > emorragico

Score recidiva (HERDOO₂ donne)
Basso rischio emorragico (VTE-BLEED)
Sesso maschile
Obesità
Età avanzata
TEV non provocato

Fattori di rischio permanenti

Neoplasia attiva
Secondo episodio TEV
Sindrome anticorpi antifosfolipidi (AVK)

Dose normale



Rischio emorragico > recidiva

Sanguinamenti maggiori recenti/attivi
Neoplasia ad alto rischio emorragico

Fattori di rischio transitori

Traumi maggiori
Interventi chirurgici (>>ortopedici)
Infezione COVID-19