

COME PREVENIRE LE RECIDIVE NELLA MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

C.D. Vizza, B. Pezzuto, F. Fedele

**Dipartimento di Malattie Cardiovascolari e Respiratorie,
Università degli Studi "La Sapienza", Roma.**

La malattia tromboembolica venosa o TromboEmbolismo Venoso (TEV) presenta due manifestazioni cliniche, l'Embolia Polmonare (EP) e la Trombosi Venosa Profonda (TVP), strettamente correlate tra loro, essendo nella maggior parte dei casi la prima conseguenza della seconda, e pertanto inquadrabili in un unico continuum fisiopatologico ¹. Entrambi i quadri clinici presentano gli stessi fattori di rischio, che possono essere transitori (ad esempio: recente intervento chirurgico o gravidanza) o persistenti (ad esempio: neoplasia maligna), definendo in tal caso il TEV provocato.

In assenza di fattori di rischio identificabili, si parla invece di TEV non provocato o idiopatico (dal 25 al 50% dei casi, a seconda della definizione utilizzata) ².

L'incidenza di un primo episodio di TEV negli Stati Uniti d'America è di circa 100 casi su 100.000 persone per anno, e aumenta da <5 casi su 100.000 per i soggetti di età <15 anni fino a circa 500 casi su 100.000 sopra gli 80 anni. Circa 1/3 dei pazienti con TEV sintomatico manifesta EP, mentre i restanti 2/3 sviluppano la sola TVP ².

L'entità del problema: incidenza di recidive dopo un primo episodio TEV

Il rischio di recidiva dopo la sospensione della terapia è in larga parte determinato da due fattori: l'effettiva efficacia del trattamento dell'episodio acuto e il rischio individuale di recidiva ³.

Nonostante la terapia anticoagulante, numerosi studi clinici dimostrano che le recidive di TEV sono piuttosto frequenti nei mesi immediatamente successivi ad un primo episodio, con un tasso di ricorrenza di circa 7% a 6 mesi e persino maggiore nei pazienti con neoplasia maligna; fino al 25% di pazienti con episodio di TEV va incontro ad una recidiva nei successivi 5 anni, men-

tre in assenza di anticoagulazione, circa il 50% dei pazienti con TVP prossimale sintomatica o con EP sviluppa una recidiva di trombosi entro 3 mesi; la mortalità nelle recidive può arrivare a circa il 10% dei casi ^{2,4,5}.

Per quanto riguarda il rischio individuale di recidiva, i fattori che influenzano il rischio di nuovo episodio dopo la sospensione della terapia anticoagulante sono, in ordine crescente di importanza: la presenza di condizioni associate reversibili, il TEV non provocato e la presenza di neoplasia maligna attiva ³.

Una revisione sistematica condotta su studi prospettici e trial randomizzati di pazienti con un primo episodio di TEV sintomatico ha messo in evidenza ⁶:

- a) nei casi provocati da un fattore di rischio transitorio, dopo la sospensione del trattamento di 3 mesi, si osserva un tasso di recidiva del 3.3% durante il primo anno e del 6.6% durante i primi 2 anni. Inoltre, il rischio di recidiva in pazienti con TEV causato da fattori di rischio transitori di tipo chirurgico è di circa 1/3 rispetto al rischio di recidiva nei pazienti che avevano presentato una causa non chirurgica;
- b) nei casi di TEV non provocato il rischio di recidiva è 7 volte maggiore dei pazienti chirurgici e 1.5 volte maggiore dei pazienti con fattore scatenante non chirurgico.

Numerosi dati mostrano che i casi che si presentano con EP ^{2,7-9} e il sesso maschile sono correlati ad un maggior rischio di recidiva, mentre è ancora controverso, a tal proposito, il ruolo di fattori di rischio universalmente riconosciuti per TEV, come l'età avanzata e la presenza di mutazioni trombofiliche ⁵. Nei pazienti con TVP prossimale ed EP, il rischio cumulativo stimato di recidive dopo sospensione è:

- TEV chirurgico: 1% dopo 1 anno e 3% dopo 5 anni;
- TEV provocato da fattore non chirurgico reversibile: 5% dopo 1 anno e 15% dopo 5 anni;
- TEV non provocato: 10% dopo 1 anno e 30% dopo 5 anni ³.

In conclusione, dai dati della letteratura emerge come il rischio di recidive tromboemboliche sia sempre presente in qualsiasi scenario clinico. La durata del trattamento di prevenzione delle recidive è quindi un problema legato al rapporto rischio/beneficio della terapia anti-coagulante.

Prevenzione delle recidive

Secondo le più recenti linee guida dell'American College of Chest Physicians sulla terapia antitrombotica e sulla prevenzione delle trombosi ³, nei pazienti con TEV acuto trattati con terapia anticoagulante, è sempre raccomandato il proseguimento del trattamento antitrombotico, oltre la prima settimana di terapia parenterale, per almeno 3 mesi. La durata del trattamento dipende principalmente dalla causa che ha scatenato l'episodio (e quindi dal rischio di recidive), ma anche dal rischio di sanguinamento: l'anticoagulazione orale rappresenta, infatti, un trattamento estremamente efficace nel ridurre le recidive, ma si deve tener conto di un'incidenza annuale di episodi emorragici maggiori di circa il 3%, con 1% di emorragie intracraniche.

Per un primo episodio di TVP prossimale o EP provocato da intervento chirurgico o da un fattore di rischio non chirurgico transitorio, è raccomandato un trattamento anticoagulante di 3 mesi.

In caso di episodio non provocato, si consiglia di prolungare ulteriormente il trattamento se il rischio di sanguinamento è basso o moderato, mentre dovrebbe essere limitato a 3 mesi in caso di alto rischio di sanguinamento.

Infine, in caso di neoplasia attiva, si dovrebbe ricorrere ad una terapia a tempo indeterminato, e si suggerisce l'uso di eparine a basso peso molecolare al posto degli antagonisti della vitamina K.

Le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia sono simili ¹: 3 mesi di trattamento con antagonisti della vitamina K per i pazienti con EP secondaria a fattore di rischio transitorio, almeno 3 mesi per i pazienti con EP non provocata, ed eventualmente considerare un periodo più lungo in caso di basso rischio di sanguinamento e di possibilità di raggiungere un'anticoagulazione stabile. Nei pazienti con secondo episodio di EP non provocata è raccomandato il trattamento a lungo termine (in ogni caso, nei pazienti che ricevono un trattamento a lungo termine, il rapporto rischio-beneficio di proseguire tale trattamento deve essere rivalutato ad intervalli di tempo regolari). Nei pazienti con EP e cancro, dovrebbero essere prese in considerazione le eparine a basso peso molecolare per i primi 3-6 mesi; dopo questo periodo, tale terapia, o in alternativa un antagonista della vitamina K, dovrebbe essere continuata a tempo indeterminato o fino a guarigione del cancro.

Stratificazione del rischio di recidive

In considerazione dell'alto tasso di recidive di TEV e dell'elevata mortalità ad esse associata, è di fondamentale importanza predire il rischio in ogni singolo paziente dopo un primo episodio. Negli ultimi anni è emerso in letteratura l'utilità del D-dimero nella stratificazione dei pazienti, misurando tale parametro dopo la sospensione della terapia.

Un valore elevato di D-dimero identifica quei pazienti ad alto rischio di recidiva e pertanto candidati a terapia anticoagulante a tempo indeterminato ¹⁰. L'utilità del D-dimero è stata confermata da una meta-analisi, i cui risultati mostravano un rischio annuale di recidiva del 3.5% in pazienti con D-dimero negativo e dell'8.9% nei pazienti con risultato positivo. Una meta-analisi successiva ¹¹ ha dimostrato che il valore predittivo del D-dimero dopo la sospensione della terapia anticoagulante non era influenzato dal timing della misurazione, dall'età del paziente o dal valore di cut-off, confermando l'utilità di tale misurazione nella pratica clinica.

Eichinger e coll. ¹², analizzando una popolazione di 929 pazienti con un primo episodio di TEV idiopatico sottoposti a follow-up dopo la sospensione della terapia anticoagulante, hanno individuato le variabili cliniche e laboratoristiche associate a recidiva (sesso maschile, TVP prossimale, EP, elevato D-dimero) e le hanno utilizzate per sviluppare un nomogramma utile per calcolare score di rischio e per stimare la probabilità cumulativa di recidiva in ogni singolo paziente, classificando in questo modo i pazienti in varie categorie di rischio in base al punteggio ottenuto.

Ruolo dei nuovi anticoagulanti orali

Gli antagonisti della vitamina K, gli unici anticoagulanti orali disponibili

fino a poco tempo fa e utilizzati nella prevenzione delle recidive di TEV, presentano delle importanti limitazioni al loro impiego a lungo termine, costituite dalla necessità di monitoraggio periodico del valore di INR, con conseguente continuo adeguamento del dosaggio del farmaco a tale valore, e dalla presenza di numerose interazioni con farmaci o alimenti. Sono state pertanto sviluppate delle nuove molecole orali che non richiedono alcun monitoraggio laboratoristico e che presentano scarse interazioni farmacologiche, permettendo pertanto una più agevole gestione del paziente a lungo termine.

I farmaci di nuova generazione attualmente in commercio sono dabigatran (inibitore diretto della trombina), rivaroxaban, apixaban ed edoxaban (antagonisti diretti del fattore Xa della coagulazione). Al momento, il rivaroxaban è l'unico tra questi farmaci ad avere ottenuto l'approvazione in Europa e negli Stati Uniti d'America per il trattamento della TVP e dell'EP, e per la prevenzione delle recidive^{13,14}. I risultati degli studi del programma EINSTEIN hanno mostrato un'efficacia del nuovo farmaco paragonabile alla terapia standard (enoxaparina sottocutanea seguita da antagonista della vitamina K) nel trattamento acuto e a lungo termine della TVP¹⁵ e dell'EP¹⁶, con un profilo di sicurezza simile o addirittura migliore: lo studio EINSTEIN-PE ha infatti rilevato con rivaroxaban una percentuale di sanguinamenti maggiori, comprese le emorragie intracraniche, statisticamente più bassa rispetto al trattamento con enoxaparina + antagonista della vitamina K (1.1% vs. 2.2%).

Gli studi RE-COVER¹⁷ e RE-COVER II¹⁸ hanno confrontato dabigatran con warfarin nel trattamento del TEV acuto sintomatico dopo terapia anticoagulante parenterale di induzione, dimostrando un'efficacia paragonabile dei due trattamenti. Nello studio RE-COVER, l'incidenza di TEV recidivante o di mortalità TEV-correlata è stata del 2.4% con dabigatran e del 2.1 con warfarin, mentre nel RE-COVER II è stata del 2.4% e del 2.2%, rispettivamente. Entrambi gli studi hanno riportato un tasso di sanguinamenti simile nei due trattamenti. Una meta-analisi condotta su studi di fase II e III ha dimostrato che i nuovi anticoagulanti hanno un'efficacia equivalente agli antagonisti della vitamina K in termini di prevenzione delle recidive di TEV, ma solo il rivaroxaban ha presentato una riduzione significativa del rischio di sanguinamenti maggiori rispetto alla terapia standard¹⁹.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.* The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29:2276-2315
- 2) *White RH.* The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:I-4-I-8
- 3) *Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl):e419S-e494S
- 4) *Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA.* Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vien-

- na prediction model. *Circulation* 2010; 121(14):1630-36
- 5) Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A. 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. *Haematologica* 2007; 92:199-205
 - 6) Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor. A systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170(19):1710-16
 - 7) Kniffin WD Jr., Baron JA, Barrett J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154:861-866
 - 8) Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88:407-414
 - 9) Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-462
 - 10) Palareti G, Cosmi B, Legnani C. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:393-7
 - 11) Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-Dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 153:523-531
 - 12) Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The Vienna Prediction Model. *Circulation* 2010; 121:1630-36
 - 13) Bayer Pharma AG: XareltoW (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics; 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
 - 14) Janssen Pharmaceuticals Inc: XareltoW (rivaroxaban) Prescribing Information; 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022406s004lbl.pdf
 - 15) The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-510
 - 16) The EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97
 - 17) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al, for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52
 - 18) Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, et al. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II) [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118:Abstract 205
 - 19) Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2012; 345:e7498