

3° Edizione

Area Critica in Medicina Interna

12 Aprile 2025

Scarsi Camilla

Medicina Interna 1 P.O. Levante

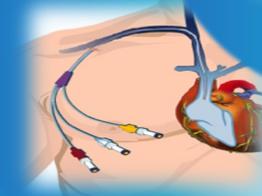
DIMI

Ospedale San Paolo Savona

TROMBOSI VENOSE PROFONDE IN SEDI TIPICHE E
ATIPICHE: RUOLO DEI DOAC

Savona

Nh Darsena
Hotel



Conflitti interessi dichiarati:

-

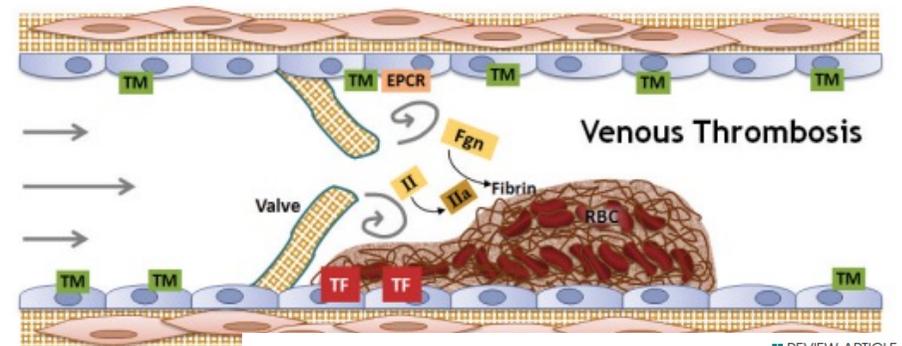
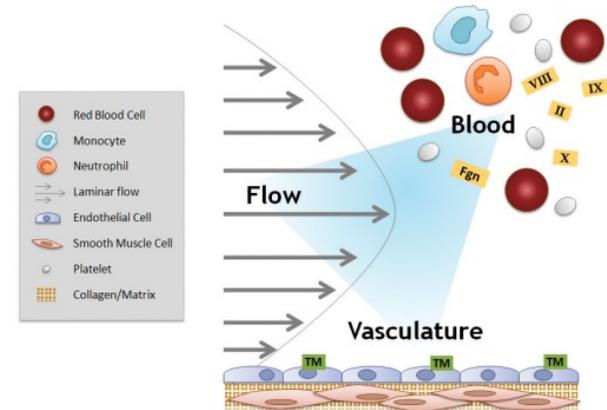
Outline

- Introduzione
- Diagnosi
- Rischio di recidiva
- Terapia delle TVP a sede tipica
- TVP a sede atipica e ruolo dei DOACs
- Conclusioni

Introduzione

- TEV
- 2/3 TVP
- 1/3 clinica suggestiva di EP

- 1-2/1000 per anno



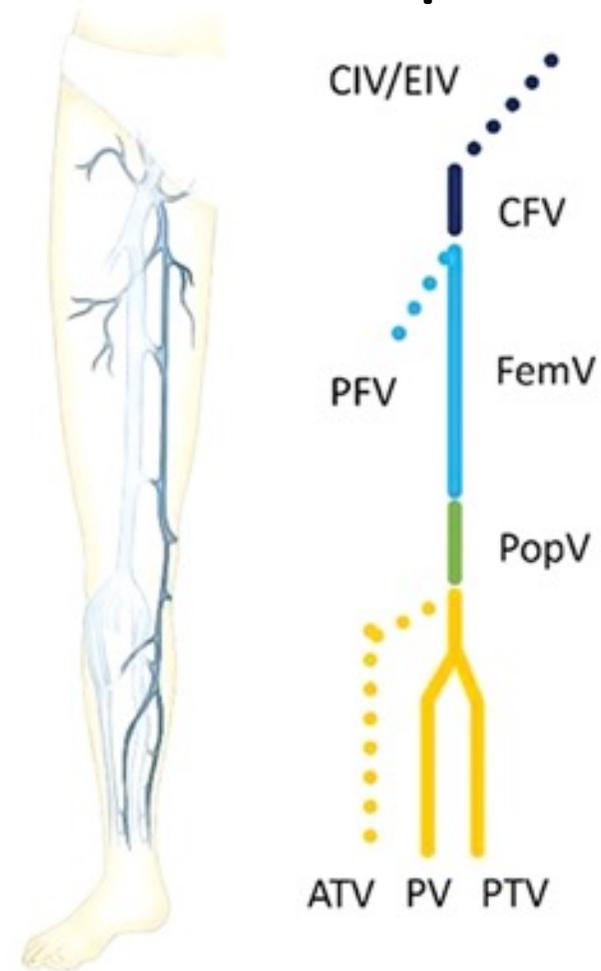
Procoagulant Activity in Hemostasis and Thrombosis: Virchow's Triad Revisited

Alisa S. Wolberg, PhD, FAHA, Maria M. Aleman, BS, Karin Leiderman, PhD, and Kellie R. Machlus, PhD

Trombosi venosi profonda a sede tipica



- V. distali 40%
- V. poplitee 16%
- Vene femorali 20%
- V. iliache 4%

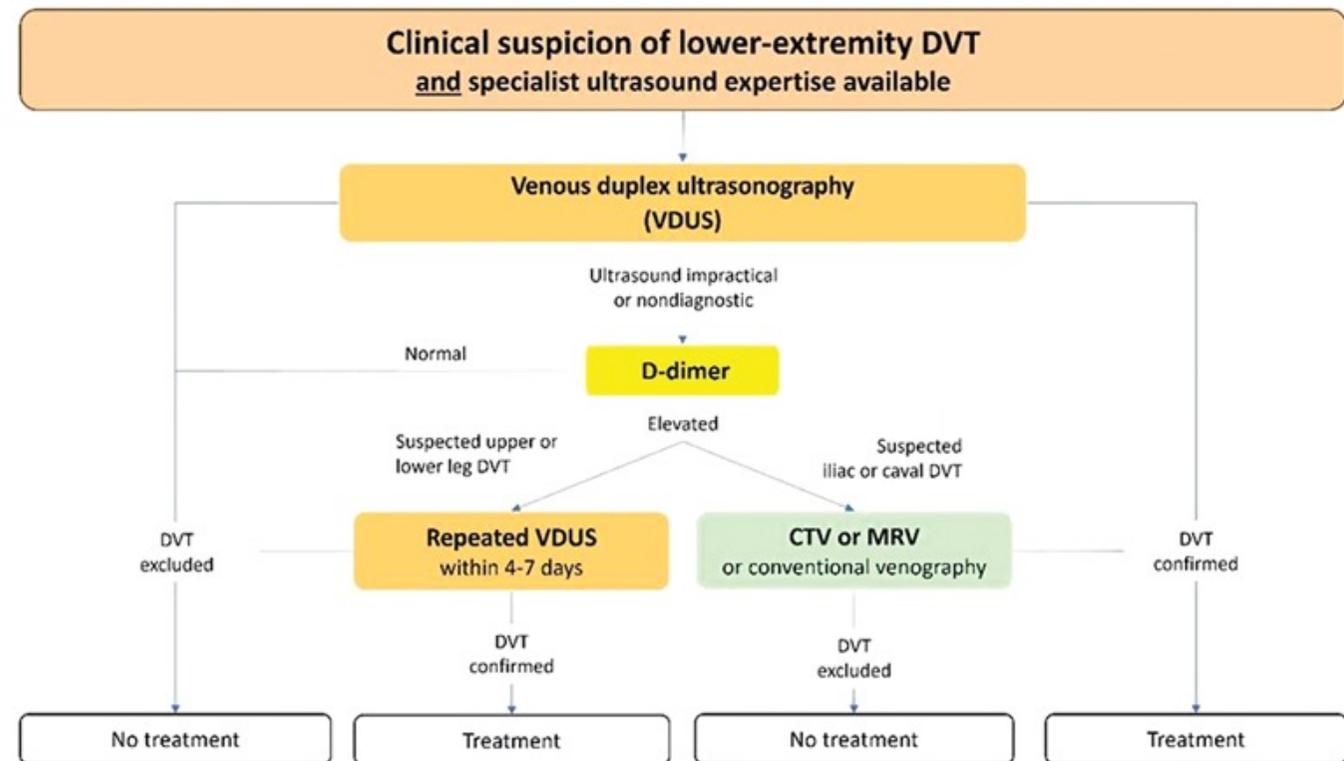


Diagnosi (1)

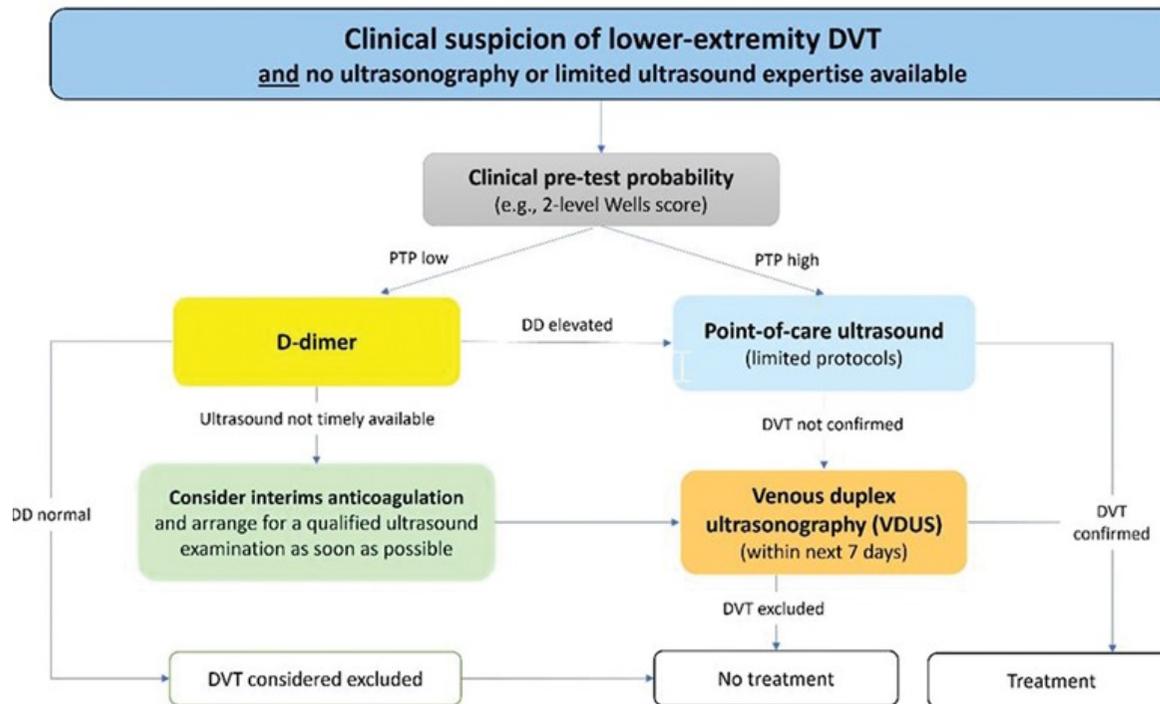
Management of Deep Vein Thrombosis: An Update Based on the Revised AWMF S2k Guideline

Birgit Linnemann¹ Jan Beyer-Westendorf² Christine Espinola-Klein¹ Katja S. Mühlberg³
Oliver J. Müller⁴ Robert Klamroth⁵

- VDUS side-by-side comparison (CCUS + flussimetria Doppler) prima scelta diagnostica
- Fallimento diagnostico VDUS 0.3-1%
- VDUS non conclusivo → d-dimer test (elevato VPN 95% se basso sospetto clinico)
- D-dimero elevato + VDUS non conclusiva → follow-up ecografico a 4-7 gg/imaging alternativo (MR, venografia)



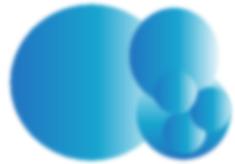
Diagnosi (2)



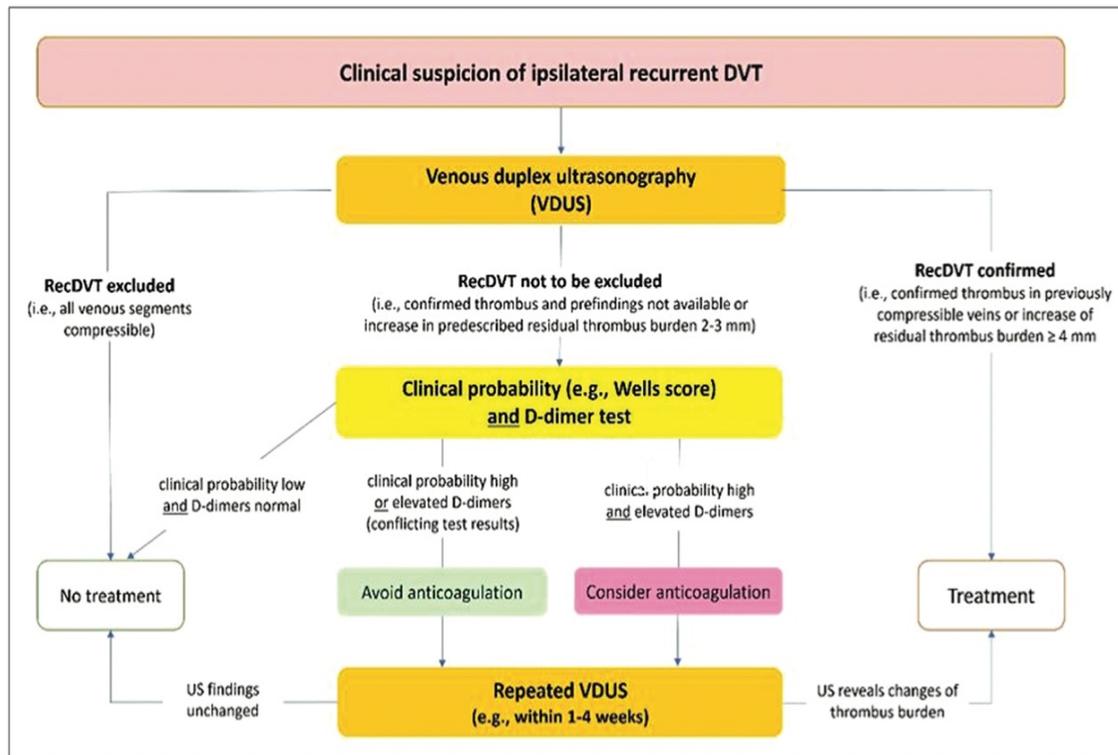
- **Falsi negativi d-dimer test:**
- -trombosi di entità modesta o non recenti
- -pz già in trattamento anticoagulante
- Cut-off 500 mcg/L
- Valore cut-off agguistato per età in pz > 50 anni
- Aumento in trauma, chirurgia, neoplasia, infezione, infiammazione, gravidanza
- Se US non disponibile + elevata PPT e/o alto d-dimero → considerare anticoagulante fino ad approfondimento diagnosticose rischio emorragico accettabile + no controindicazioni.

| 2-level DVT Wells score | |
|---|--------|
| Clinical feature | Points |
| Active cancer (treatment ongoing, within 6 months prior, or history of within 12 months) | 1 |
| Paralysis, paresis or recent plaster immobilization of lower extremities | 1 |
| Recently bedridden for 3 days or more, or major surgery within 12 weeks (general or regional anaesthesia) | 1 |
| Localized tenderness along the distribution of deep venous system | 1 |
| Entire leg swollen | 1 |
| Calf swelling at least 3 cm larger than asymptomatic side | 1 |
| Pitting oedema confined to the iliofemoral space | 1 |
| Collateral superficial vein (non-varicose) | 1 |
| Alternative diagnosis as likely as DVT | 2 |
| Alternative diagnosis less likely than DVT | 3 |
| DVT likely: 2 points or more | |
| DVT unlikely: 1 point or less | |

Adapted with permission from Wells et al. (2003)



Diagnosi (3)



- 25% in caso di stop anticoagulante per TVP non provocata entro 5 anni 3 30-40% entro 10 anni.
- DD trombosi residua e recidiva non attendibile con soli criteri ecografici se trombosi ipsilaterale
- trombosi in segmento non originariamente coinvolto o dopo ricanalizzazione completa, aumento dimensionale trombo > 4 mm nel diametro AP nelle v. femoro-poplitee → recidiva
- Spesso documentazione ecografica precedente mancante
- Se non conferma diagnostica → follow-up US e d-dimer test a 4-7 gg.
- Alta PPT e elevato d-dimero → possibile riavviare anticoagulante e rivalutare in base a follow-up in 1-4 settimane.
- MR utile per dd tra recidiva ipsilaterale e trombosi residua

Terapia

Inibitori fattore Xa:

- Edoxaban (HOKUSAI)
- Rivaroxaban (EINSTEIN-DVT)
- Apixaban (AMPLIFY)

Inibitori della trombina

- Dabigatran (RE-COVER)
- VKAs
- EBPM/UFH

Antithrombotic Therapy for VTE Disease Compendium and Review of CHEST Guidelines 2012-2021

Check for updates

Scott M. Stevens, MD; Scott C. Woller, MD; Lisa Baumann Kreuziger, MD; Kevin Doerschug, MD;

In patients with an acute VTE (DVT of the leg or PE) we recommend apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban over VKA as treatment phase (first 3 mo) anticoagulant therapy (Strong Recommendation, Moderate-Certainty Evidence).

CLINICAL GUIDELINES

blood advances

American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism

Recommendation 3

For patients with DVT and/or PE, the ASH guideline panel *suggests* using DOACs over VKAs (conditional recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕⊕○).

Remarks: This recommendation may not apply to certain subgroups of patients, such as those with renal insufficiency (creatinine clearance <30 mL/min), moderate to severe liver disease, or antiphospholipid syndrome.

HOKUSAI: edoxaban (dopo inizio tp con eparina) vs standard therapy → non inferiorità in efficacia, < sanguinamenti

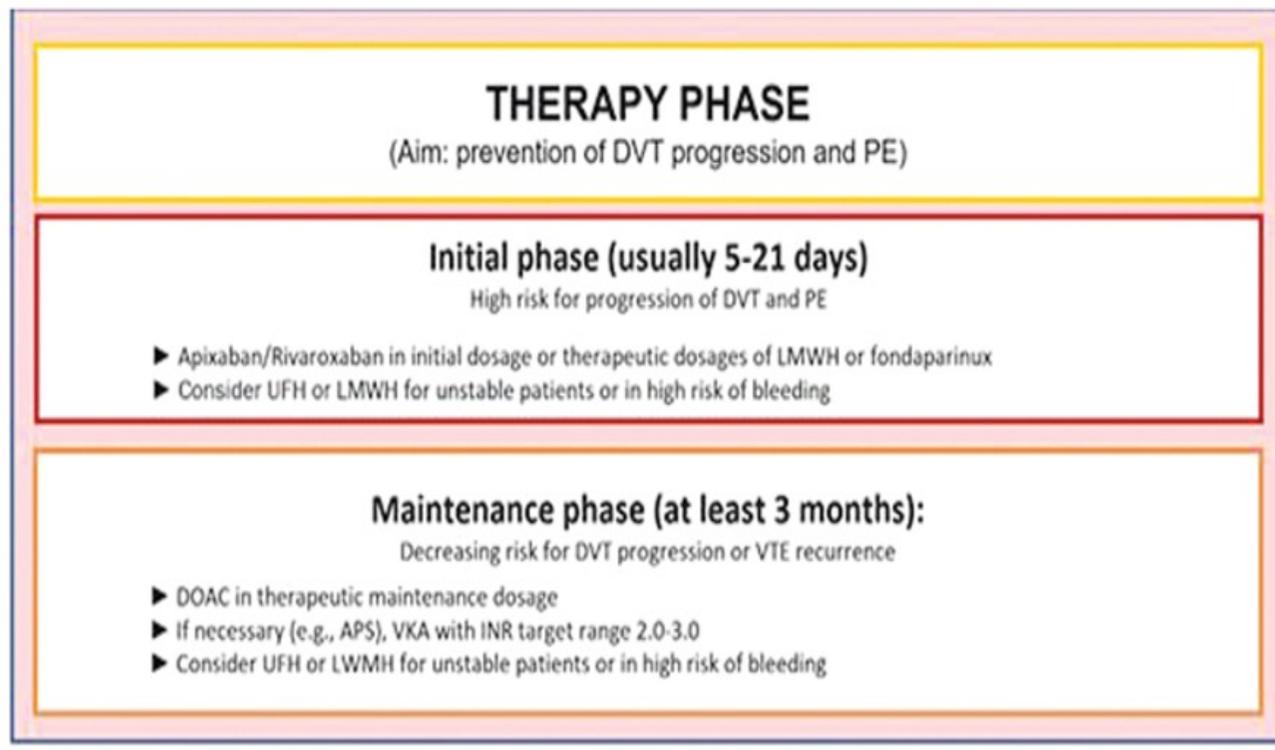
EINSTEIN: Rivaroxaban (15 mg bid per 3 settimane, 20 mg uid a seguire) vs standard therapy → efficacia sovrapponibile, profilo di sicurezza simile, anche nella terapia prolungata

AMPLIFY: apixaban fixed-dose vs standard therapy → tp efficace e rischio di MB ridotto del 69%

RE-COVER: dabigatran fixed-dose vs warfarin → efficacia sovrapponibile, profilo di sicurezza simile, non richiesto monitoraggio esami ematici

Vantaggi DOACs:

- Posologia fissa
- Rapido inizio d'azione
- Minore interazione farmacologica e con alimenti
- No necessità di monitoraggio INR



EP sintomatica, elevato rischio di sanguinamento o sanguinamento attivo, insufficienza renale o epatica severa, gravidanza, necessità di rivascularizzazione → ricovero

Estensione della trombosi o recidiva in corso di adeguata anticoagulazione, HIT in corso di terapia eparinica → considerare ricovero.

Obiettivo: prevenire l'estensione del trombo e ridurre rischio di EP

Fase iniziale: AC parenterale o orale dosaggio terapeutico per 3-6 mesi sia per LEDVT che per trombosi prossimali con o senza EP

Valutare terapia di mantenimento (necessità, tipo di AC, dosaggio)

| | Initial therapy | Maintenance therapy | No need for dose adjustment for renal function required |
|---------------------------|---|--|---|
| DOAC-based regimen | | | |
| Apixaban | 10 mg twice daily for 7 d | 5 mg twice daily | GFR \geq 15 mL/min |
| Dabigatran | LMWH, FDX, or UFH at therapeutic dosage for \geq 5 d | 150 mg twice daily | GFR \geq 30 mL/min |
| Edoxaban | LMWH, FDX, or UFH at therapeutic dosage for \geq 5 d | 60 mg once daily | GFR \geq 50 mL/min |
| Rivaroxaban | 15 mg twice daily for 21 d | 20 mg once daily | GFR \geq 15 mL/min |
| VKA-based regimen | | | |
| Phenprocoumon | 6 mg (2 tbl.) on days 1 and 2, overlapping LMWH, FDX, or UFH at therapeutic dosage up to INR \geq 2 | Individual dosage (INR target range 2.0–3.0) | Standard of care for CKD stages 4 and 5, although contraindicated in manifest renal failure according to the SmPC |
| Warfarin | 2.5–5 mg on days 1 and 2, overlapping LMWH, FDX, or UFH at therapeutic dosage up to INR \geq 2 | | |

Treatment of DVT

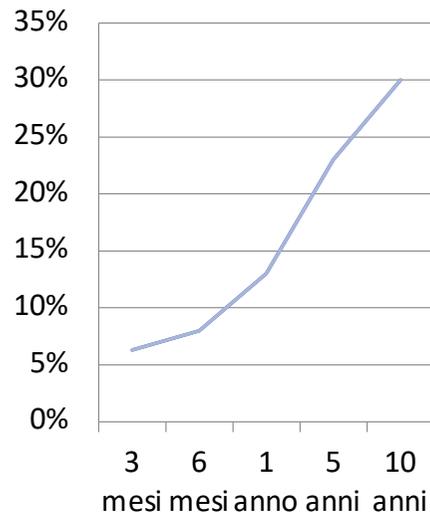
Proximal/Deep
 In patients with acute DVT who do not have contraindications, we recommend 3 months therapy with a DOAC over VKA therapy
 We recommend the use of IVC filters in patients who have a contraindication to anticoagulation
 We recommend against routine use of an IVC filter in addition to anticoagulation
 We suggest anticoagulation alone over interventional therapy
 We recommend home treatment in those whose home circumstances are adequate

Isolated Superficial
 In patients at increased risk of clot progression, we suggest the use of fondaparinux 2.5 mg daily for 45 days over no anticoagulation
 In patients who refuse or are unable to use parenteral anticoagulation, we suggest rivaroxaban 10 mg daily

Isolated Distal
 For patients without severe symptoms or risk factors for extension, we suggest serial imaging for 2 weeks over anticoagulation
 If the clot extends in the distal veins, we suggest initiating anticoagulation
If the clot extends into the proximal veins, we recommend anticoagulation
 For patients with severe symptoms or risk factors for extension, we suggest anticoagulation over serial imaging
If anticoagulation is initiated, duration decisions should follow those of proximal DVT

- Follow-up ecografico solo se sospetto clinico di progressione o assenza di miglioramento
- Follow-up clinico: insufficienza venosa e PTS
- Monitoraggio esami di laboratorio (sCr, GFR, enzimi epatici, emocromo)
- Rivalutazione al termine della fase di mantenimento:
 - stop anticoagulante
 - anticoagulazione prolungata o indefinita

Rischio di recidiva di TEV



| Strong risk factors (OR ≥ 10) | Moderate risk factors (OR 2-9) | Weak risk factors (OR < 2) |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Previous VTE - Trauma with leg fracture - Hip or knee replacement - Major trauma - Spinal cord injury - Myocardial infarction (in the previous 3 mo) - Hospitalisation for heart disease or atrial fibrillation/flutter (in the previous 3 mo) | <ul style="list-style-type: none"> - Hormonal treatment containing estrogens (e.g., COC, HRT, IVF) - 3rd trimester pregnancy - Postpartum period - Active malignancy - Central venous catheters and devices - Chemotherapy - Autoimmune disorders - Inflammatory bowel disease - Systemic infection (e.g., pneumonia, urinary tract infection, HIV) - Heart failure or respiratory insufficiency - Stroke with paralysis - Arthroscopic knee surgery - Superficial venous thrombosis - Hereditary or acquired thrombophilia - Erythropoiesis-stimulating agents | <ul style="list-style-type: none"> - Bed rest ≥ 3 d - Diabetes mellitus - Arterial hypertension - Immobility due to sitting (e.g., long-distance travel) - Advanced age - Obesity - 1st- and 2nd-trimester pregnancy - Varicose veins - Laparoscopic surgery (e.g., cholecystectomy) |

Sesso (M>F)

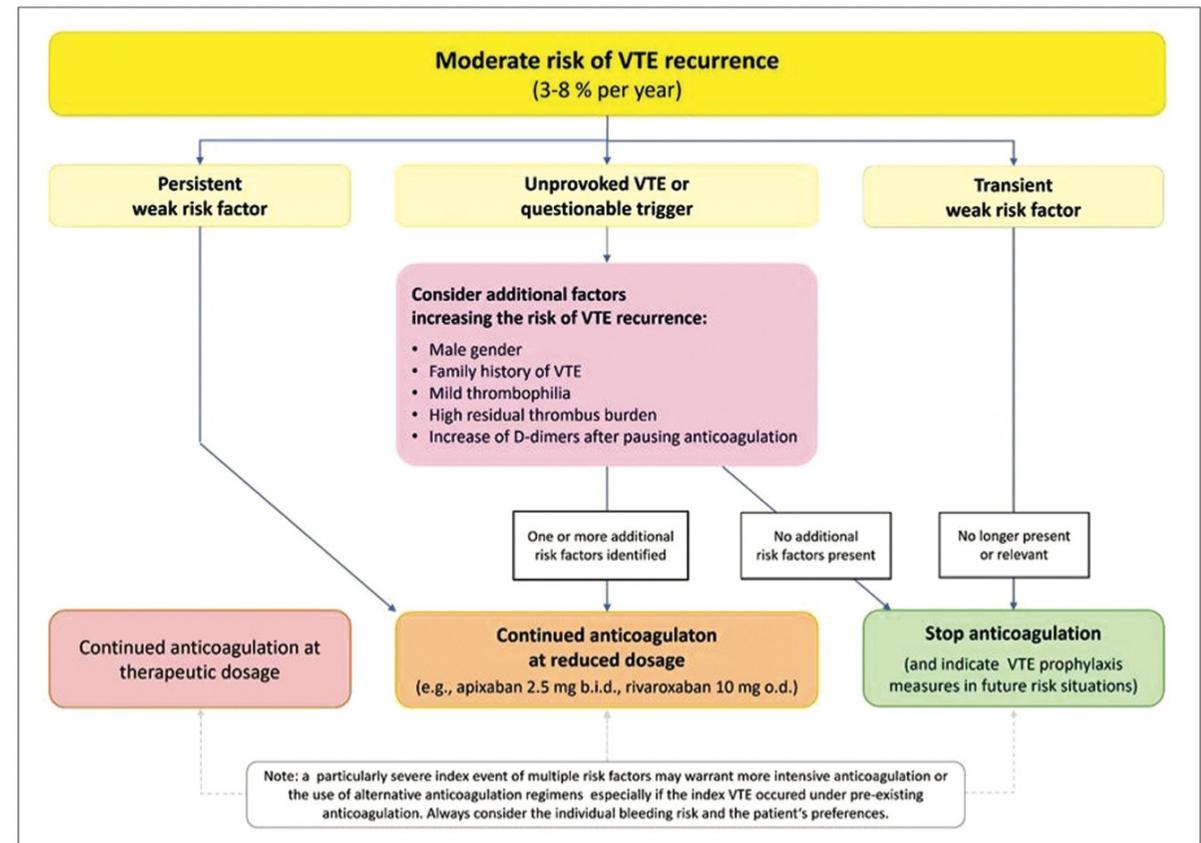
Mutazione in eterozigosi fattore V Leiden

Mutazione G202110A della protrombina

Familiarità in assenza di stavo accertato di trombofilia

➔ RR basso

- Elevato rischio di recidiva → AC alla stessa dose per tempo indefinito (es. neoplasia attiva, ricorrente TEV unprovoked)
- Basso rischio di recidiva → possibile stop dopo 3 mesi - VTE associata a trigger forte e transitorio non più presente alla fine dei 3 mesi es. chirurgia maggiore, trauma con fratture, allettamento > 3 gg)
- Rischio moderato di recidiva - VTE unprovoked, trigger debole) → stop o AC continua sono opzioni equivalenti (rischio emorragico, preferenze del paziente)



- Elevato burden trombotico dopo TVP prossimale (ostruzione 40% stimato nella sezione assiale) → rischio recidiva elevato
- 50-60% TVP prossimali
- Rischio 1.3 volte aumentato → RVO fattore di rischio recidiva debole
- Durata tp 12-24 mesi → minor rischio di recidiva

- D-dimer test prima della sospensione della tp e a 4-12 settimane
- NON specifico!
- Da solo non adeguato per valutare profilassi secondaria TEV

- Uso combinato RVO + d-dimer test per ridurre il rischio di recidiva

D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study

Gualtiero Palareti,¹ Benilde Cosmi,¹ Cristina Legnani,¹ Emilia Antonucci,² Valeria De Micheli,³ Angelo Ghirarduzzi,⁴ Daniela Poli,² Sophie Testa,⁵ Alberto Tosoletto,⁶ Vittorio Pengo,⁷ and Paolo Prandoni,⁸ on behalf of the DULCIS (D-dimer and Ultrasonography in Combination Italian Study) Investigators

Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis

[Paolo Prandoni](#)^a  · [Valentina Vedovetto](#)^{a,1} · [Maurizio Ciammaichella](#)^b · ... · [Vittorio Pengo](#)^a · [Gualtiero Palareti](#)^f for the [Morgagni Investigators](#)¹... [Show more](#)

Rischio emorragico

- Rischio emorragico con DOAC vs VKA in profilassi secondaria 1.12 vs 1.74/100 persone/anno
- Rischio di mortalità correlato all'evento emorragico sovrapponibile per DOAC e VKA

| Factor | Score |
|--|-------|
| Active neoplastic disease | 2 |
| Male patients with uncontrolled hypertension (SBP \geq 140 mm Hg) | 1 |
| Anaemia (σ : Hb <13; ♀ : Hb <12 g/dL) | 1.5 |
| Previous bleeding (MB or CRNMB) | 1.5 |
| Age \geq 60 y | 1.5 |
| Renal insufficiency (eGFR < 60 mL/min) | 1.5 |
| <i>Assessment of the bleeding risk: < 2 points: low bleeding risk; \geq 2 points: high bleeding risk</i> | |

TVP distale isolata (idDVT) e trombosi isolata delle vene muscolari (iMVT)

- Trombosi delle vene tibiali peroneali
- Trombosi isolate delle vene muscolari dei gastrocnemi e solei

- Rischio di EP per idDVT << trombosi prossimali (1-2% EP sintomatica, 10-15% EP asintomatica)
- Basso tasso di sindrome post-trombotica (PTS)
- -60% rischio di recidiva, ma il rischio di EP è comunque basso anche in assenza di terapia anticoagulante
- Durata terapia: 3 mesi, prolungata in caso di elevato rischio di recidiva

- Rischio di EP per iMVT ancora inferiore
- Se non trattate → rischio estensione nel sistema profondo (8-25%)
- Scelta di avviare tp è un punto controverso
- Tp short-term 7-10 gg fino a risoluzione dei sintomi
- Se fattori di rischio persistenti (cancro, allettamento prolungato) → 4 settimane

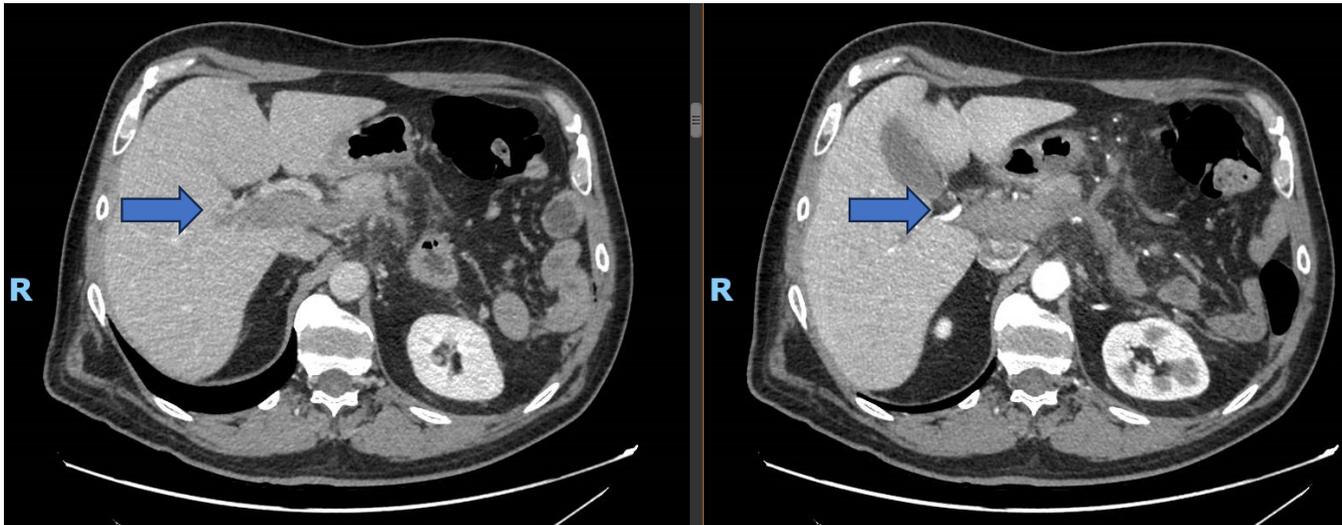
Trombosi venose in sedi atipiche

- Vene del distretto addominale (splancniche, renali, ovariche)
- Vene cerebrali e dei seni durali
- Sistema venoso dell'arto superiore

- NO evidenza scientifica di qualità → Pochi studi sull'uso dei DOACs (RCT piccoli, studi osservazionali)
- Trattamento raccomandato è ancor UFH-EBPM eventualmente seguito da VKA

Trombosi delle vene splancniche (SVT)

- V. porta, v. mesenterica, v. splenica, v. sovraepatiche (BCS)
- Fattori di rischio principali: cirrosi, neoplasia solida (50% dei casi)
- Altri fattori di rischio: MPN (mutazione JAK-2 V617F, chirurgia addominale, infezioni, disordini infiammatori, idiopatica (15-27%)
- Maggior rischio emorragico vs TVP sede tipica
- Clinica: dolore addominale, infarto intestinale, emorragia GI, ascite. 1/3 riscontro incidentale.



Terapia

- Avvio terapia dopo dg con tp per profilassi sanguinamento delle varici GE
 - DOACs in pz non cirrotici con SVT acuta sintomatica (Di Nisio et al, 2020)
 - Tp standard EBPM/VKAs se DOACs controindicati
 - Pz cirrotici:
 - EBPM. Eventuale switch VKAs/DOACs se non insufficienza epatica severa (Di Nisio et al, 2020).
 - Anticoagulante parenterale e mantenimento con tp standard (EPBM/VKAs) per scarsi dati sui DOACs e potenziale malassorbimento in caso di edema mucosa intestinale (Simonetto et al, 2020)
- SVT associate a cancro: EBPM/DOACs > VKAs → EBPM in neoplasia GU, gastrica, interazione dei CT con DOACs)
- SVT incidentale: rischio di recidiva sovrapponibile a SVT sintomatica → tp analoga (ISTH)
- Durata: 3-6 mesi
- Trattamento per tempo indefinito: MPN, trombofilia severa, idiopatica, recidiva, BCS)
- BCS: tp medica → trattamento endoscopico/chirurgico (angioplastica, stenting, trombolisi, TIPS) → trapianto

- DOACs potrebbero essere una buona opzione per trattamento di SVT in pz selezionati (no neoplasia, no cirrosi)
- Preferire inibitori del fattore Xa rispetto a inibitori della trombina per minor rischio emorragie GI
- Controindicati in:
 - insufficienza epatica severa (cirrosi Child-Pugh C)
 - insufficienza renale severa (>30 ml/min per Dabigatran, >15 ml/min per gli inibitori del fattore Xa)
 - conta piastrinica < 50000/mmc

Presenza di varici esofagee NON è una controindicazione alla terapia con DOACs né in generale a tp anticoagulante (profilassi sanguinamento varici con BB o legatura endoscopica)

MVT severa → potenziale malassorbimento

Un solo RCT sull'uso dei DOAC in trombosi portale in pz cirrotici Child-Pugh A-B

Rivaroxaban vs warfarin

A 1 anno:

-Ricanalizzazione parziale o completa in tutti i pz del gruppo Rivaroxaban vs 45% del gruppo warfarin

-Emorragia GI severa e recidiva: nessuno (Rivaroxaban) vs 4 emorragie, 17 recidive (Warfarin)

Studi osservazionali retrospettivi (Naymagon et al, 2020) Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban vs EPBM/VKAs → outcome primario 66% ricanalizzazione completa all'imaging nel gruppo DOAC vs 57% EPBM e 31% VKAs

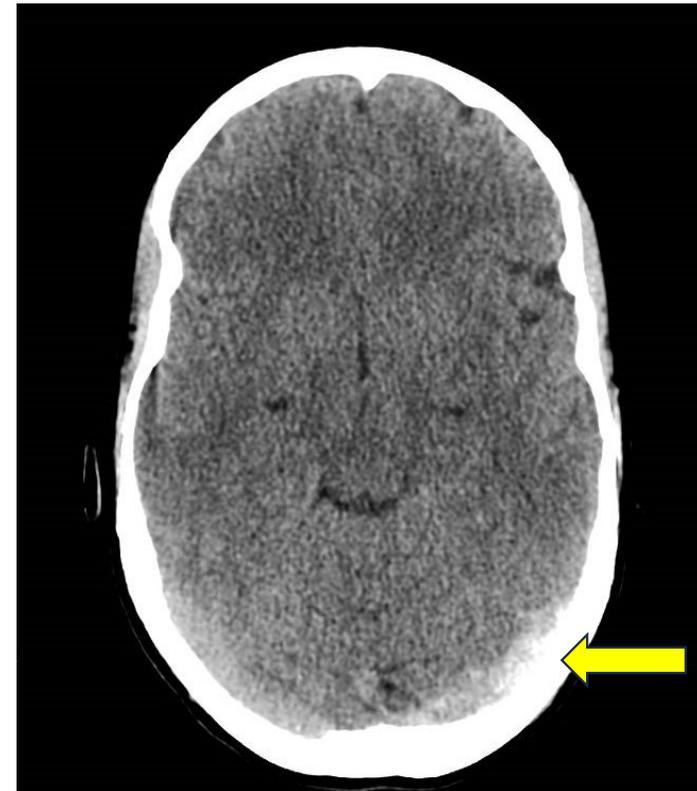
Outcome secondario: emorragia maggiore (2% DOACs, 24% warfarin, 14% EPBM)

Potenziale beneficio dei DOAC nella fase iniziale di trattamento → livelli di anticoagulante più stabili

Trombosi delle vene cerebrali (CVT)

- Seni venosi della dura madre
- Vene corticali
- Vene cerebrali profonde

- Sedi più frequenti: seno sagittale superiore (37-62%), seni laterali (30-40%)
- Fattori di rischio: gravidanza e puerperio, contraccettivi a base di estrogeni, trombofilia, infezioni del SNC, neoplasia, trauma, chirurgia)
- 13-21% idiopatiche
- Clinica: cefalea, crisi epilettica, stupor, coma, emorragia cerebrale concomitante (30%)
- Prognosi: mortalità <10%, esiti neurologici (5-10%)
- Ricanalizzazione (80%)



Terapia

- Linee guida ESO 2017: EBPM seguito da VKAs (UFH in caso di necessità di rapido reversal o controindicazione a EBPM)
- Presenza di ICH all'esordio → NO controindicazione ad anticoagulazione
- DOACs non raccomandati da ESO 2017 (raccomandazione debole)
- Durata tp: 3-12 mesi per maggior parte delle CVT
- Tp a tempo indefinito: recidiva CVT o fattori protrombotici persistenti

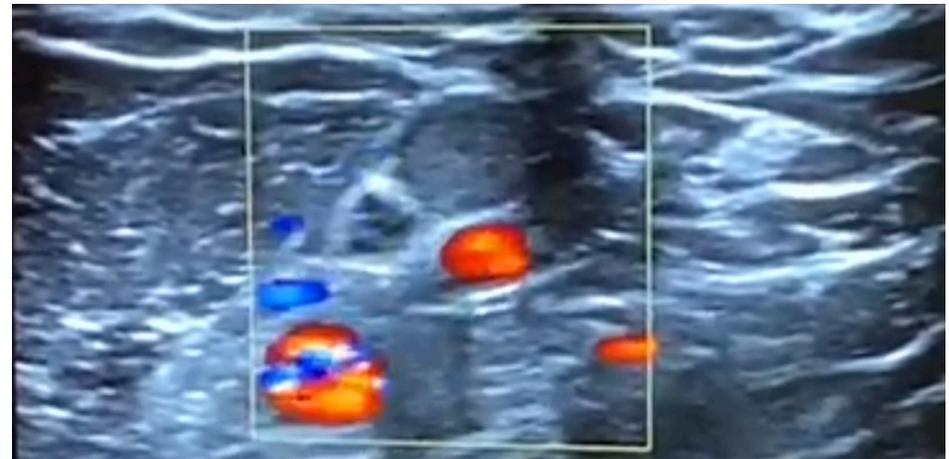
- Precedenti linee guida 2010 e 2011 del EFNS (european federation of neurological societies), AHA, AST: 3-6 mesi tp se fattori di rischio transitori, 6-12 mesi se idiopatiche, tempo indefinito se recidiva o severa trombofilia.

- Un solo RCT sull'uso dei DOAC nelle CVT (RE-SPECT CVT)
- Dabigatran 150 mg bid vs warfarin (target INR 2-3) per 24 settimane
- Outcome primario composito di emorragia maggiore e recidiva: 1 pz (dabigatran) vs 2 pz (warfarin)
- Ricanalizzazione: 60% (dabigatran) vs 67 % (warfarin), recupero funzionale a 24 settimane sovrapponibile (91.5% vs 91.4%)
- Dabigatran ha buon profilo di efficacia e sicurezza → ma risultato applicabile solo a CVT lievi-moderate
- Risultati non generalizzabili (esclusi pz con infezione, neoplasia, trauma, recente emorragia, in attesa di intervento chirurgico per CVT)
- Follow-up breve

- DOACs potrebbero essere una buona opzione terapeutica per elevato profilo di sicurezza, soprattutto Dabigatran (ridotto passaggio BEE rispetto agli altri DOACs)
- Interazione con antiepilettici (CBZ, fenitoina)
- Somministrazione orale difficoltosa in pz in coma o deficit della deglutizione

Trombosi venosa degli arti superiori (UEDVT)

- 5-10% delle DVT
- Vene prossimali: ascellare, succlavia, giugulare interna, brachiocefaliche
- Vene distali: brachiale, radiale, ulnare
- Primarie (25%) → correlate allo sforzo (Paget-von-Schrötter syndrome), sindrome dello stretto toracico, idiopatiche
- secondarie (75%) → neoplasia (22-64%), CVC (10-93%), PM, chirurgia o trauma recente, trombofilia



Terapia

- Limitata evidenza scientifica
- 2012 linee guida ACCP → EBPM, UFH in UEDVT acuta delle vene ascellari e vene più prossimali per almeno 3 mesi
- CVC-correlata:
 - -AC necessaria per tutta la durata del posizionamento del CVC
 - -non necessaria rimozione del CVC se funzionante, ben posizionato e necessario per tp
 - Se CVC infetto o non funzionante → short-course AC 3-7 gg prima della rimozione

Neoplasia-correlata: tp per tempo indefinito

- NO studi RCT sull'uso dei DOACs nella UEDVT
- Studi prospettici/retrospettivi di coorte → outcome sovrapponibili DOACs vs EBPM/VKAs in termini di recidiva e mortalità
- Studio retrospettivo multicentrico italiano (Porfidia et al, 2020) → 61 pz con UEDVT non CVC non-cancro correlata trattate con DOACs per 3-6 mesi (2/3) e > 6 mesi (1/3) → ricanalizzazione completa/parziale in tutti i pz, no recidive, emorragia.

Conclusioni

- Diagnostica TVP spesso complessa
- In pz con TVP a sede tipica raccomandato uso dei DOACs rispetto a VKAs (eccetto alcuni casi)
- Avvio di terapia anticoagulante precoce riduce il rischio di EP nella fase acuta e PTS e recidiva nel lungo termine
- Evidenza sull'uso dei DOACs nelle trombosi venose a sede atipica è limitata e di bassa qualità
- DOACs potrebbero essere usati in molto casi selezionati di trombosi venosi a sede atipica (efficacia sovrapponibile e trend su maggiore sicurezza)
- La scelta del tipo di terapia e della durata deve basarsi sui fattori di rischio per TEV, rischio emorragico e preferenza del paziente



Grazie per l'attenzione!