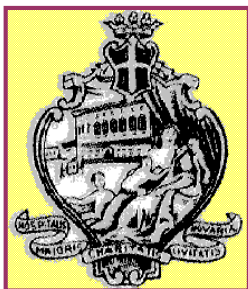




XXIV Congresso Nazionale SISSET

Abano Terme (PD), 9-12 novembre 2016

Simposio SISSET/FCSA/FADOI



La profilassi del TEV nel paziente internistico complesso



Mauro Campanini
Dipartimento Medico
Medicina Interna 2
Centro Trombosi
Azienda Ospedaliero Universitaria " Maggiore della Carità"
Presidente Nazionale FADOI
Fellow EFIM

- L'ospedalizzazione per una patologia medica acuta è associata ad un rischio aumentato di 8 volte di sviluppare un TEV
- ¼ di tutti gli eventi di TEV
- L'embolia polmonare è la più comune causa prevenibile di morte ospedaliera

Heit JA et al. Arch Intern Med 2002;162: 1245-8

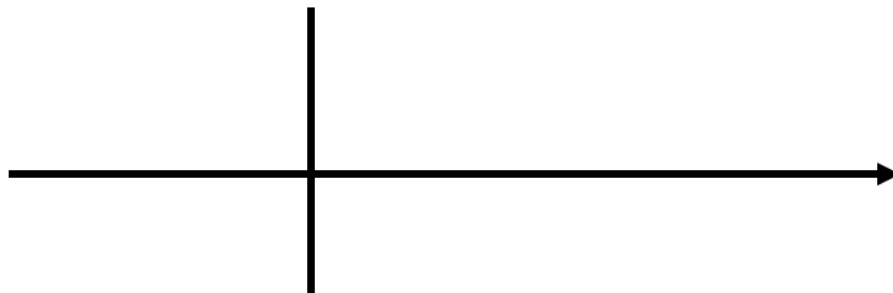
- senza una profilassi adeguata 1 su 20 pazienti ospedalizzati può presentare una embolia polmonare fatale

Baglin TP et al. J Clin Pathol 1997;50:609-18

Pazienti internistici a rischio

- **Definizione basata sui criteri di inclusione degli studi**

- Endorse¹: 41.5%
- Gemini²: 40.9%



- **Padua score³: 39.7%**

**Circa il 40% dei
pazienti
internistici è a
rischio aumentato**

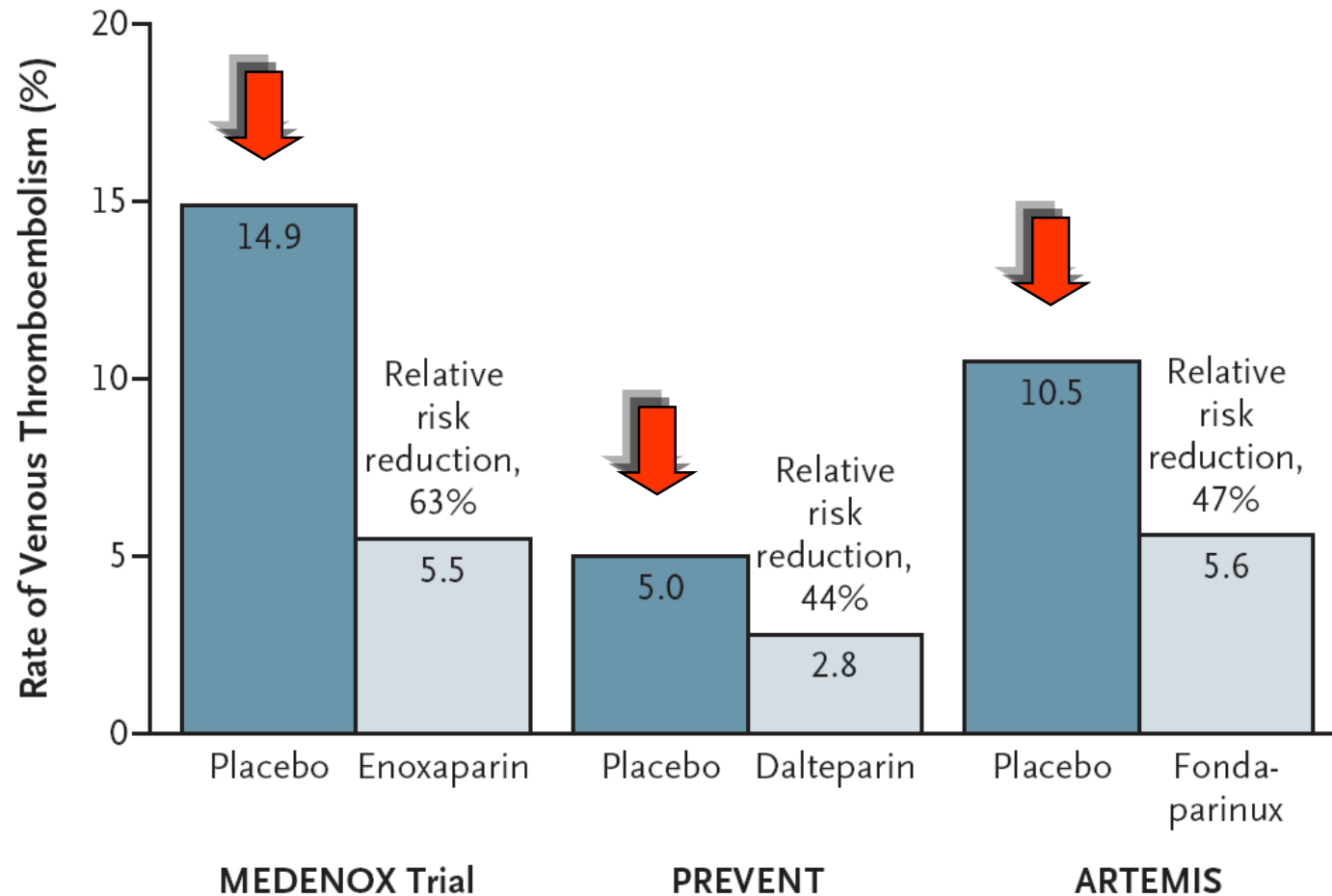
1 Cohen et al Lancet 2008

2 Gussoni et al Thromb Haemost 2009

3 Barbar et al J Thromb Haemost 2010

Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients

Figure 1. Results of Trials of Prophylaxis for Venous Thromboembolism in High-Risk Hospitalized Patients.



Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis

In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine

Findings from a multicenter, prospective study

Gualberto Gussoni¹; Mauro Campanini²; Mauro Silingardi³; Gianluigi Scannapieco⁴; Antonino Mazzone⁵; Giovanna Magni⁶; Antonella Valerio¹; Ido Iori^{1,3}; Walter Ageno⁷; on behalf of the GEMINI Study Group*

¹FADOI Study Centre, Milan, Italy; ²Internal Medicine, Maggiore Hospital, Novara, Italy; ³Internal Medicine I, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy; ⁴Internal Medicine, Cà Foncello Hospital, Treviso, Italy; ⁵Internal Medicine, Civile Hospital, Legnano, Italy; ⁶QBGroup SpA, Padova, Italy; ⁷Department of Clinical Medicine, Insubria University, Varese, Italy

Thromb Haemost 2009

FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOEMBOLISMO VENOSO E PROFILASSI NEI PAZIENTI RICOVERATI IN MEDICINA INTERNA: ANALISI DALLO STUDIO FADOI "GEMINI"

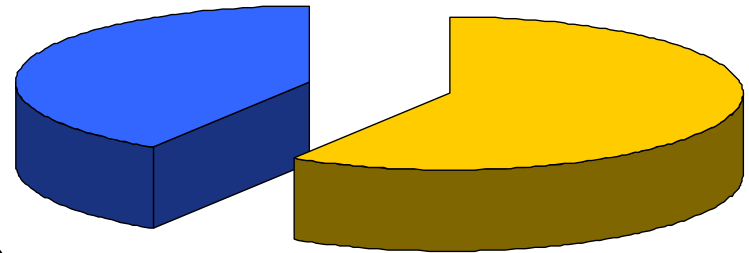
Mauro Campanini , Gualberto Gussoni , Mauro Silingardi , Gianluigi Scannapieco , Carlo Buniolo , Antonella Valerio, Walter Ageno , Ido Iori , Antonino Mazzone a nome del Gruppo di Studio GEMINI

Ital J Med 2010

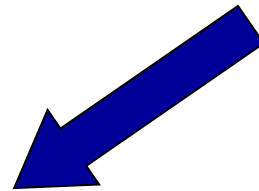
Pazienti medici con indicazione ad eseguire profilassi (ACCP 2004)

■ SI
■ NO

41%



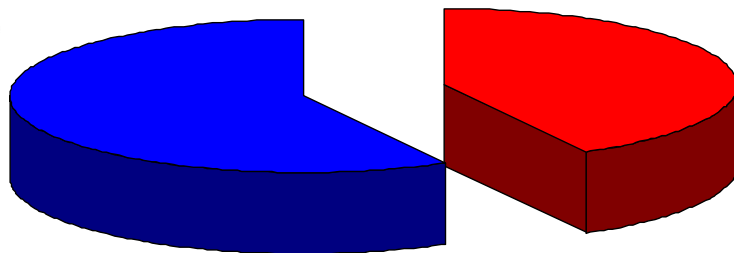
59%



Studio GEMINI: 4846 ricoveri consecutivi; 40,9% dei paz avrebbero avuto indicazione ma di questi meno del 60% non ha ricevuto adeguata profilassi, in coloro che hanno avuto TEV ben 65,4% non aveva effettuato profilassi

42%

58%



■ Profilassi eseguita

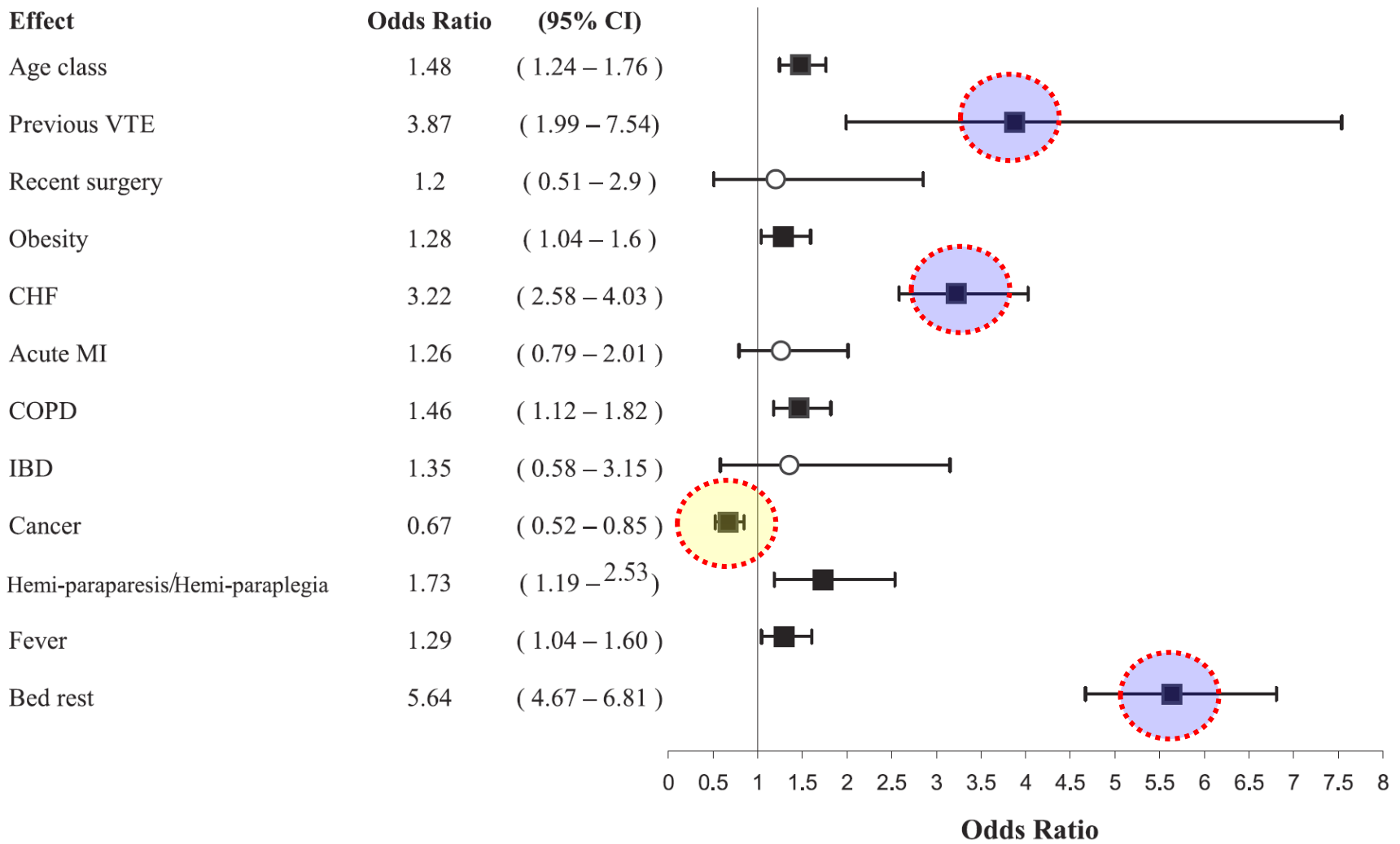
■ Profilassi NON eseguita

Utilizzo della profilassi in Pazienti Medici

In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine



GEMINI Study Group*



Prophylaxis of venous thromboembolism in elderly patients with multimorbidity

Maura Marcucci · Alfonso Iorio · Alessandro Nobili · Mauro Tettamanti · Luca Pasina · Codjo Djignefa Djade ·
Alessandra Marengoni · Francesco Salerno · Salvatore Corrao · Pier Mannuccio Mannucci ·
REPOSI (REgistro POLiterapie Società Italiana di Medicina Interna) Investigators

- **1380 pazienti**
- **età media 79.0 ± 7.3, mediana 79.1, range 65.0-101.4**
- **numero medio di comorbidità per paziente al ricovero 5 (range 1-21)**
- **numero medio di farmaci per paziente al ricovero 5 (range 1-15)**

15.2% furono sottoposti a profilassi (TP)

158 con EBPM

4 con ENF

9 con fondaparinux

Internal and Emergency Medicine 2013; 8;6: 509-520

Table 4 Underuse and overuse of thromboprophylaxis according to explicit criteria (see Table 1)

Patient's characteristics	Patients needing thromboprophylaxis					
	Yes (N = 644)			No (N = 453)		
	N	Underuse ^a (%)	P-value	N	Overuse ^b (%)	P-value
Gender ^c						
Male	317	50.2	0.007	229	36.2	0.036
Female	320	39.4		222	45.9	
Age (year)						
15–60	213	50.2	0.006	242	32.6	<0.001
61–75	253	47.4		98	52.0	
>75	178	34.8		111	49.5	
Criteria						
Major (≥1 criteria)	379	40.1	0.004	–	NA	–
Minor (≥2 criteria)	265	51.7				
Hospital						
A	160	40.6	<0.001	128	32.8	<0.001
B	40	37.5		41	31.7	
C	62	41.9		43	41.9	
D	116	41.4		107	46.7	
E	60	11.7		54	88.9	
F	105	61.0		23	13.0	
G	62	67.7		23	21.7	
H	39	56.4		34	23.5	
Teaching	240	47.1	0.39	211	38.9	0.33
Nonteaching	404	43.6		242	43.4	
Total	644	44.9		453	41.3	NA

^aPatients needing thromboprophylaxis and not receiving it.

^bPatients not needing thromboprophylaxis and receiving it.

^cSeven missing data underuse/two missing data overuse.

NA, not applicable.

In accordo con i criteri esplicitati per una tromboprofilassi appropriata:

44.9% non sono stati trattati

- **41.3%** sono stati trattati ma non era necessario

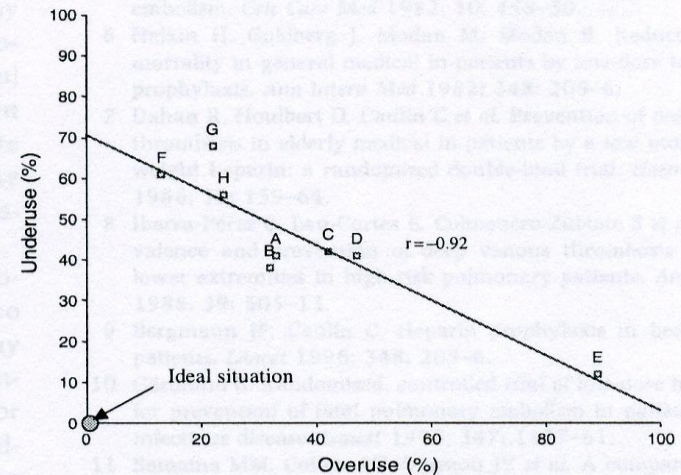


Fig. 1 Scatter plot and correlation between underuse and overuse of prophylaxis in the different hospitals.

Figure 2. Pharmacologic Prophylaxis on Admission Stratified by Hospital Venous Thromboembolism Prophylaxis Performance in 35 Hospitals

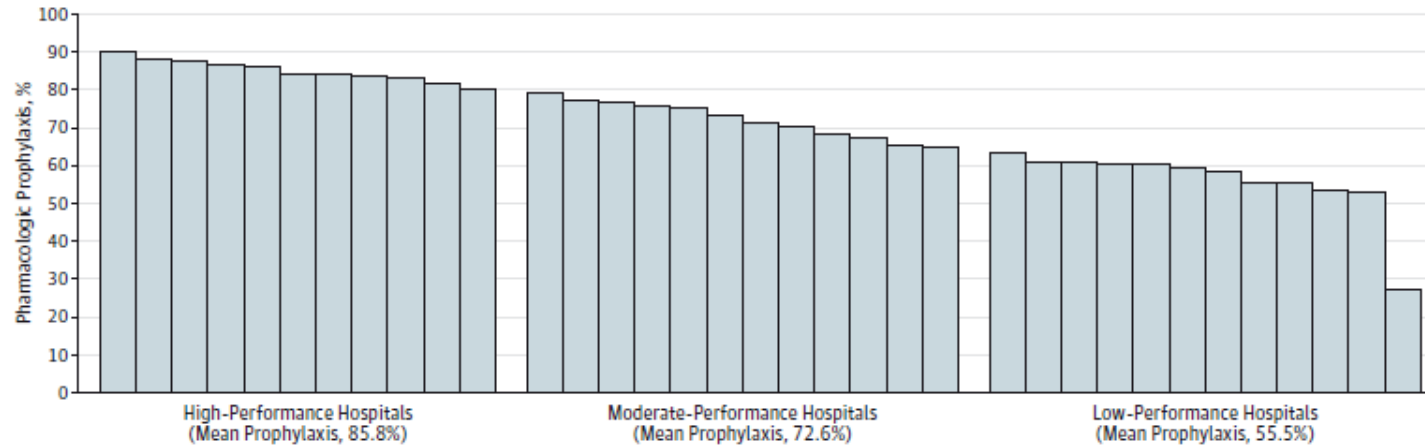
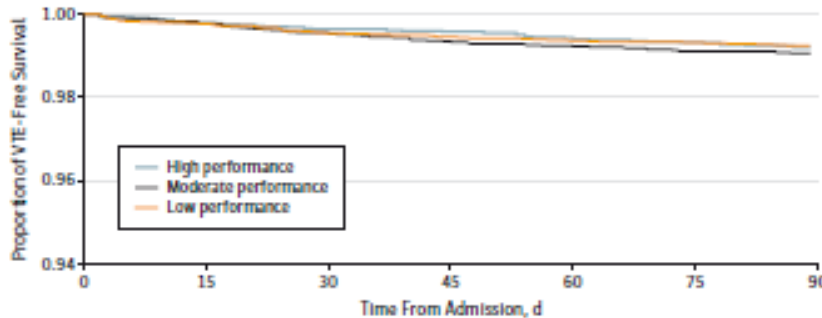


Figure 3. Kaplan-Meier Survival Curve Showing Estimates of Venous Thromboembolism (VTE)-Free Survival by Hospital VTE Prophylaxis Performance



No. (%) at risk	0	15	30	45	60	75	90
High performance	5514 (12)	5299 (7)	5220 (3)	5157 (8)	5103 (5)	5072 (24)	5037
Moderate performance	7897 (15)	7623 (19)	7507 (16)	7407 (8)	7338 (9)	7287 (28)	7256
Low performance	7383 (17)	7140 (16)	7032 (6)	6950 (6)	6880 (3)	6841 (24)	6806

Pazienti trial clinici diversi rispetto a quelli ricoverati nei reparti medici

- Allettamento medio 4 giorni, mondo reale > 1 settimana
- durata profilassi negli studi 6-10 giorni con sospensione alla dimissione
- profilassi troppo breve nel mondo reale

73.5% che ha presentato TEV aveva ricevuto la profilassi

85% dei casi di TEV dopo la dimissione

Paziente degli studi ad alto rischio di TEV

Invited Commentary JAMA (online August 2014) “ **Venous Thromboembolism Prophylaxis for Medical Patients : Who Needs It ?** ”

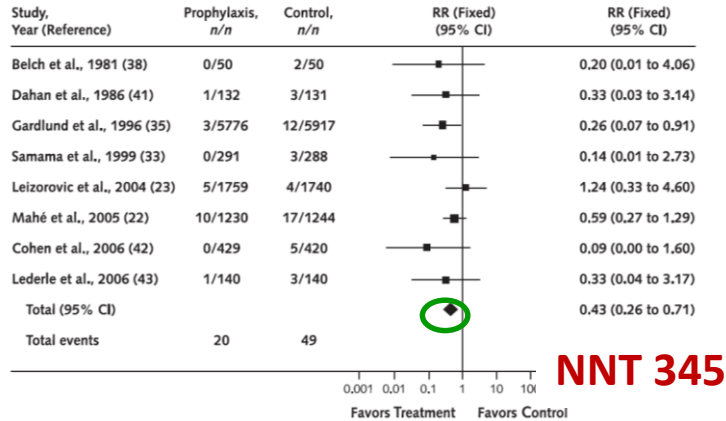
E 'il momento di equilibrare il nostro obiettivo :

- *per garantire che ogni paziente ad alto rischio riceva la profilassi*
- *“evitando” nel contempo che i pazienti a basso rischio la ricevano.*

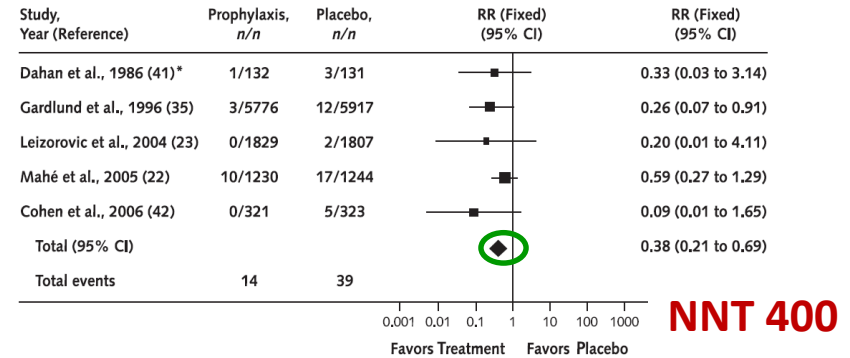
Ma quale profilassi?

Meta-analysis: Anticoagulant Prophylaxis to Prevent Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients

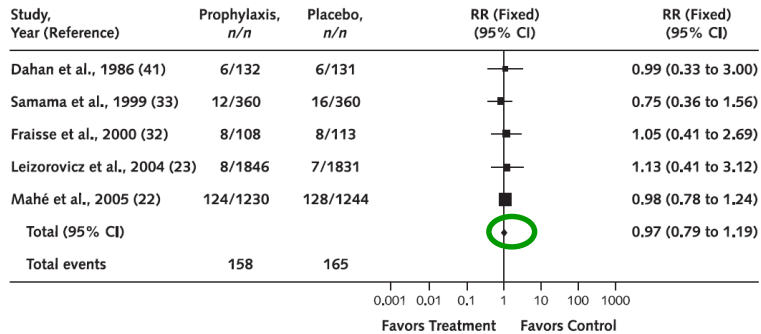
Any pulmonary embolism



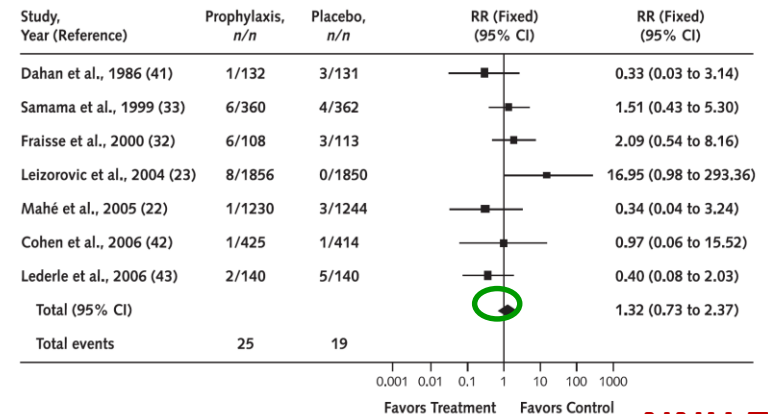
Fatal pulmonary embolism



All-cause mortality



Major bleeding



FADOI Campania Toscana

29 UO di Medicina Interna

15 gg: 1648 pazienti (età media 78 anni)

-alto rischio (>2.5) 68%

SCHEDA PER LA PROFILASSI DELLE TROMBOEMBOLIE VENOSE NEL PAZIENTE MEDICO

COGNOME NOME

Data di nascita UO

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO INDIVIDUALE

FATTORI PREDISPONENTI	PUNTI	FATTORI LEGATI ALL' EVENTO	PUNTI
Storia di tromboembolia venosa personale	2.0	Emiplegia o paraplegia da danno neurologico	2.0
Trombofilia congenita*	2.0	Cancro in fase attiva	2.0
S. anticorpi antifosfolipidi	2.0	Insufficienza respiratoria con NIV**	2.0
Allettamento	1.5	Chemioterapia o Radioterapia o Ormonoterapia	2.0
Età ≥ 75 anni	1.5	Scomp. Cardiaco III IV cl. NYHA	2.0
Obesità (BMI ≥ 30)	1.0	Setticemia	2.0
Pillola contraccettiva (entro 1 mese) o terapia sostitutiva post-menopausa	1.0	Malattia infiammatoria Intestinale cronica	1.0
Età: 60 anni - 75 anni	1.0	BPCO riacutizzata	1.0
Trombofilia congenita eterozigote†	1.0	Infarto del miocardio	1.0
Varici	1.0	* Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi	
Ipomobilità (bagno- poltrona)	1.0	† Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A	
Storia familiare di malattia tromboembolica venosa	1.0	** Ventilazione meccanica non invasiva	
Età: 40 anni - 60 anni	0,5		

SCORE INDIVIDUALE

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E PROFILASSI CONSIGLIABILE

< 2,5 = BASSO RISCHIO → nessuna profilassi

≥ 2,5 = ALTO RISCHIO → Enoxaparina o Fondaparinux 2,5 mg

≥ 4 = considerare l'aggiunta di MEZZI FISICI (calze antitrombo)

DURATA PROFILASSI: durante il periodo di ricovero ed anche più prolungata se permane ipomobilità a domicilio fino ad un massimo di 28 giorni.

PROFILASSI A DOMICILIO SI NO

* Enoxaparina 4000 UI/die, Dalteparina 5000 UI/die, Nadroparina 3800 UI/die

Fontanella IJM 2008(Suppl 15-20)

Non validazione efficacia-sicurezza

REGIONE TOSCANA
GRC Gestione Rischio Clinico
SICUREZZA DEL PAZIENTE

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in medicina interna

Nome _____ Cognome _____ Età < 40 40-59 60-74 ≥ 75

Motivo dell'intervento _____ 60-74 ≥ 75

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO INDIVIDUALE PER PAZIENTE RICOVERATO IN MI

1 1 punto per item 1,5 1,5 punti per item 2 2 punti per item

Malattia infiammatoria intestinale cronica Immobilità > 3 giorni Emiplegia o paraplegia da danno neurologico

Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata Cancro in fase attiva Cancro in fase attiva

Infarto miocardico acuto Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva

Obesità (BMI ≥ 30) Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia

Pillola contraccettiva (entro 1 mese) o terapia sostitutiva post-menopausa Scompenso cardiaco III IV classe NYHA

Trombofilia congenita eterozigote† Storia personale di tromboembolia venosa

Varici inferiori (insufficienza venosa cronica) Trombofilia congenita maggiore*

Storia familiare di malattia tromboembolica venosa Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Età ≥ 75 anni Sindrome mieloproliferativa

Presenza di OVC Sepsis

Shock e nefrosi Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

Recenti (< 1 mese) chirurgia e/o trauma Malattia infettiva acuta

3 3 punti per item

Trauma grave (soprattutto con fratture di colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori) prima della mobilizzazione

Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A
Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Rischio globale
TOTALE _____

Non si applica profilassi farmacologica a causa di: _____ Data: ___/___/___
Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio SI NO Data: ___/___/___
Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

REGIONE TOSCANA
GRC Gestione Rischio Clinico
SICUREZZA DEL PAZIENTE

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
RISCHIO BASSO <2,5	Nessuna profilassi		
RISCHIO ELEVATO ≥2,5	<p>Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux</p> <p>Eparina non frazionata 5000 U x 2-3/die EBPM dose raccomandata per il singolo farmaco Fondaparinux 2,5 mg/die (1,5 mg se clearance creatinina fra 20 e 50 ml/min)</p>		<p>Durante il periodo di ricovero ed anche più prolungata se permane ipomobilità a domicilio (di norma fino ad un massimo di 28 giorni)</p>

* Nei pazienti con rischio elevato di sanguinamento considerare l'opportunità di utilizzare esclusivamente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente).

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

PADUA Prediction SCORE

Fattori di rischio	Punteggio
Cancro in fase attiva	3
Pregresso TEV	3
Mobilità ridotta*	3
Conosciuta condizione trombofilica**	3
Recente (≤ 1 mese) trauma e/o chirurgia	2
Età ≥ 70 anni	1
Scompenso cardiaco NYHA III/IV e/o insufficienza respiratoria	1
IMA o ictus ischemico	1
Infezione acuta e/o malattia reumatica	1
Obesità (BMI ≥ 30)	1
Trattamento ormonale in corso	1

*Allettato, ma si reca autonomamente ai servizi igienici;

**difetti di antitrombina, proteina C o S, fattore V di Leiden, mutazione G20210A della protrombina, sindrome da anticorpi antifosfolipidi

La profilassi è indicata nei pazienti con punteggio pari o superiore a 4

“Score Ginevra”

Fattori di rischio	Punteggio
Scompenso cardiaco	2
Insufficienza respiratoria	2
Ictus recente	2
Infarto miocardico recente	2
Malattia infettiva acuta (sepsi inclusa)	2
Malattia reumatica acuta	2
Cancro	2
Sindrome mieloproliferativa	2
Sindrome nefrosica	2
Anamnesi di tromboembolismo venoso	2

Fattori di rischio	Punteggio
Stato ipercoagulativo riconosciuto	2
Immobilizzazione (<30 minuti di camminata/die) per ≥ 3 giorni	1
Recente viaggio (>6 ore)	1
Età >60 anni	1
Obesità (BMI >30)	1
Insufficienza venosa cronica	1
Gravidanza	1
Terapia ormonale (contraccettiva o sostitutiva)	1
Disidratazione	1

Alto rischio ≥ 3

Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients

10866 pazienti internistici

Età media 68a (50.6% F)

Peso medio 69 kg

Degenza media 7 gg

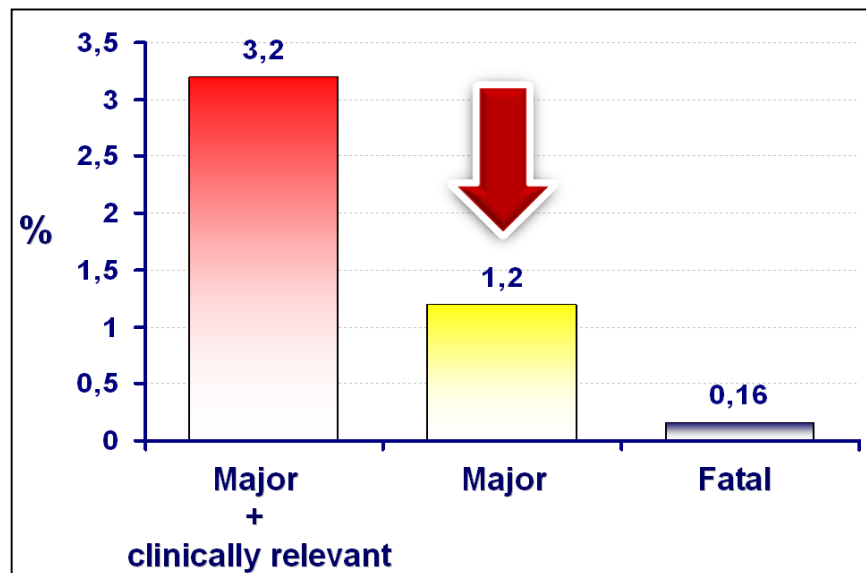
Immobilità \geq 4 gg 25.3%

230 pazienti con emorragie maggiori (83) o clinicamente rilevanti (147)

- 83 emorragie maggiori (12 morti)
- Emorragie GE più comuni (Maggiori 29 pazienti); (Non > ma clinicamente rilevanti 35 pazienti)

Findings From the IMPROVE Investigators

The cumulative bleeding incidence 14 days after admission

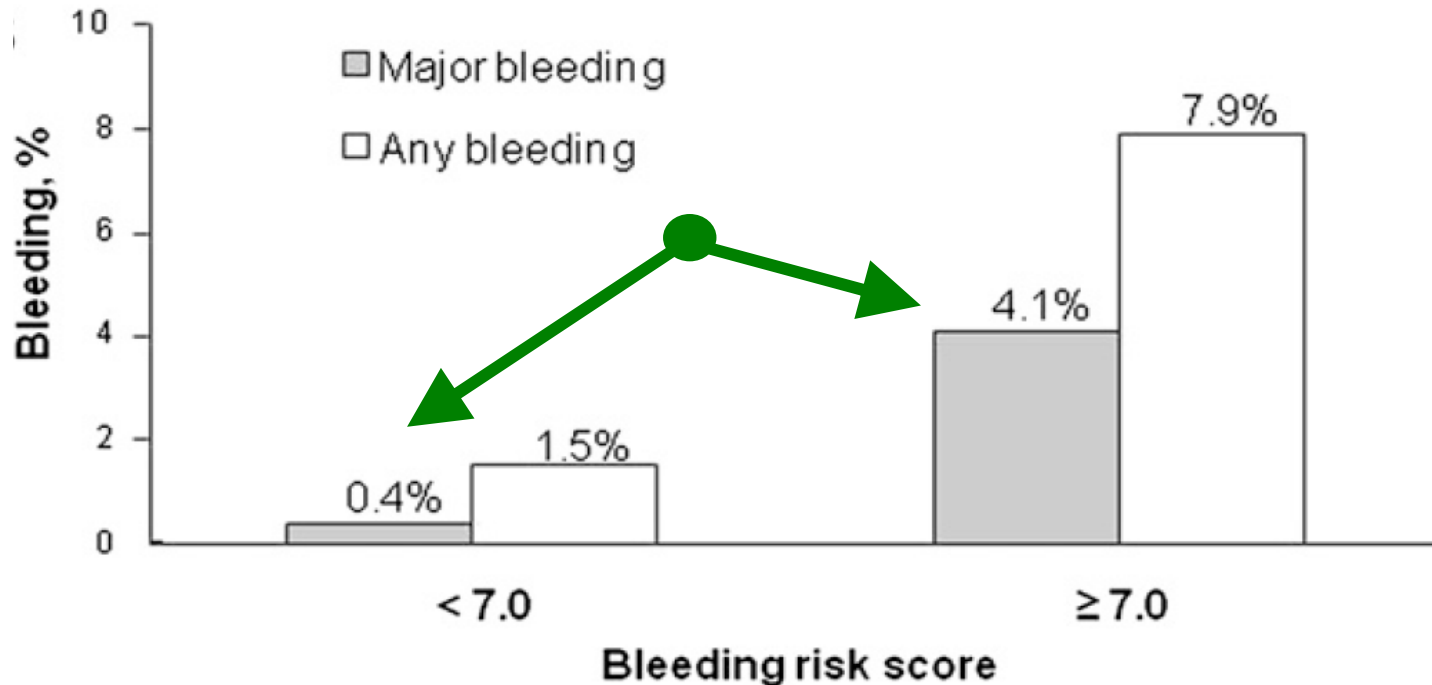
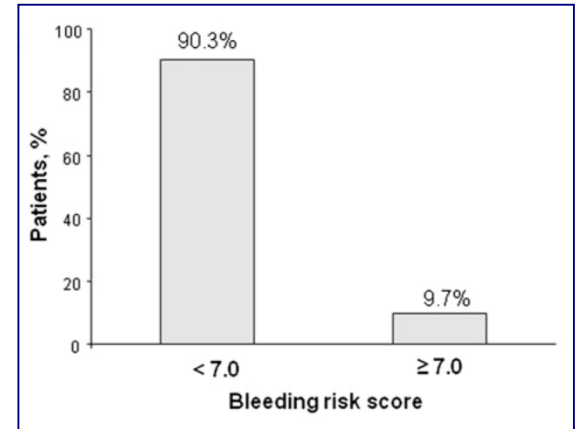


Bleeding Risk Factors	Points
Moderate renal failure, GFR 30-59 vs ≥ 60 mL/min/m ²	1
Male vs female	1
Age, 40-84 y vs < 40 y	1.5
Current cancer	2
Rheumatic disease	2
Central venous catheter	2
ICU/CCU	2.5
Severe renal failure, GFR < 30 vs ≥ 60 mL/min/m ²	2.5
Hepatic failure (INR > 1.5)	2.5
Age, ≥ 85 y vs < 40 y	3.5
Platelet count < 50×10^9 cells/L	4
Bleeding in 3 mo before admission	4
Active gastroduodenal ulcer	4.5

ALTO RISCHIO ≥ 7

Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients

Findings From the IMPROVE Investigators



Gli autori applicano gli effetti relativi della profilassi farmacologica ottenuta con queste meta-analisi al rischio basale medio:

TVP sintomatica RR 0.47;95% CI, 0.22-1

1 ogni 1000 nei pazienti a basso rischio

34 per 1000 nei pazienti ad alto rischio

EP non fatale, sanguinamenti maggiori e tutte le cause di mortalità non effetti significativi

Table 4—[Section 2.3] Summary of Findings: Should Anticoagulant Prophylaxis (LMWH, UFH, Fondaparinux) vs Placebo/No Treatment Be Used in Hospitalized Medical Patients?²⁴⁻²⁶

Outcomes	Anticipated Absolute Effects		Relative Effect (95% CI)	No. of Participants (Studies) Follow-up	Quality of the Evidence (GRADE)
	Baseline Risk ^a	Risk Difference With Anticoagulant Prophylaxis (95% CI)			
Symptomatic DVT	Low risk		RR, 0.47 (0.22-1)	5,206 (4 RCTs) 1-14 d	Moderate due to imprecision ^b
	2 per 1,000	1 fewer per 1,000 (from 1 fewer to 0 more)			
Nonfatal pulmonary embolism	High risk		RR, 0.61 (0.23-1.67)	5,206 (6 RCTs) 1-22 d	Moderate due to imprecision ^b
	67 per 1,000	34 fewer per 1,000 (from 51 fewer to 0 more)			
Major bleeding	Low risk		OR, 1.32 (0.73-2.37)	8,605 (8 RCTs) 10-110 d	Moderate due to imprecision ^b
	2 per 1,000	1 fewer per 1,000 (from 1 fewer to 1 more)			
Overall mortality	High risk		OR, 0.97 (0.79-1.19)	7,355 (5 RCTs) 1-22 d	Moderate due to imprecision ^b
	39 per 1,000	15 fewer per 1,000 (from 30 fewer to 26 more)			
Thrombocytopenia	4 per 1,000	1 more per 1,000 (from 1 fewer to 6 more)	OR, 0.91 (0.54-1.53)	4,624 (3 RCTs) 6-21 d	Low due to risk of bias and imprecision ^b
	13 per 1,000	1 fewer per 1,000 (from 6 fewer to 7 more)			



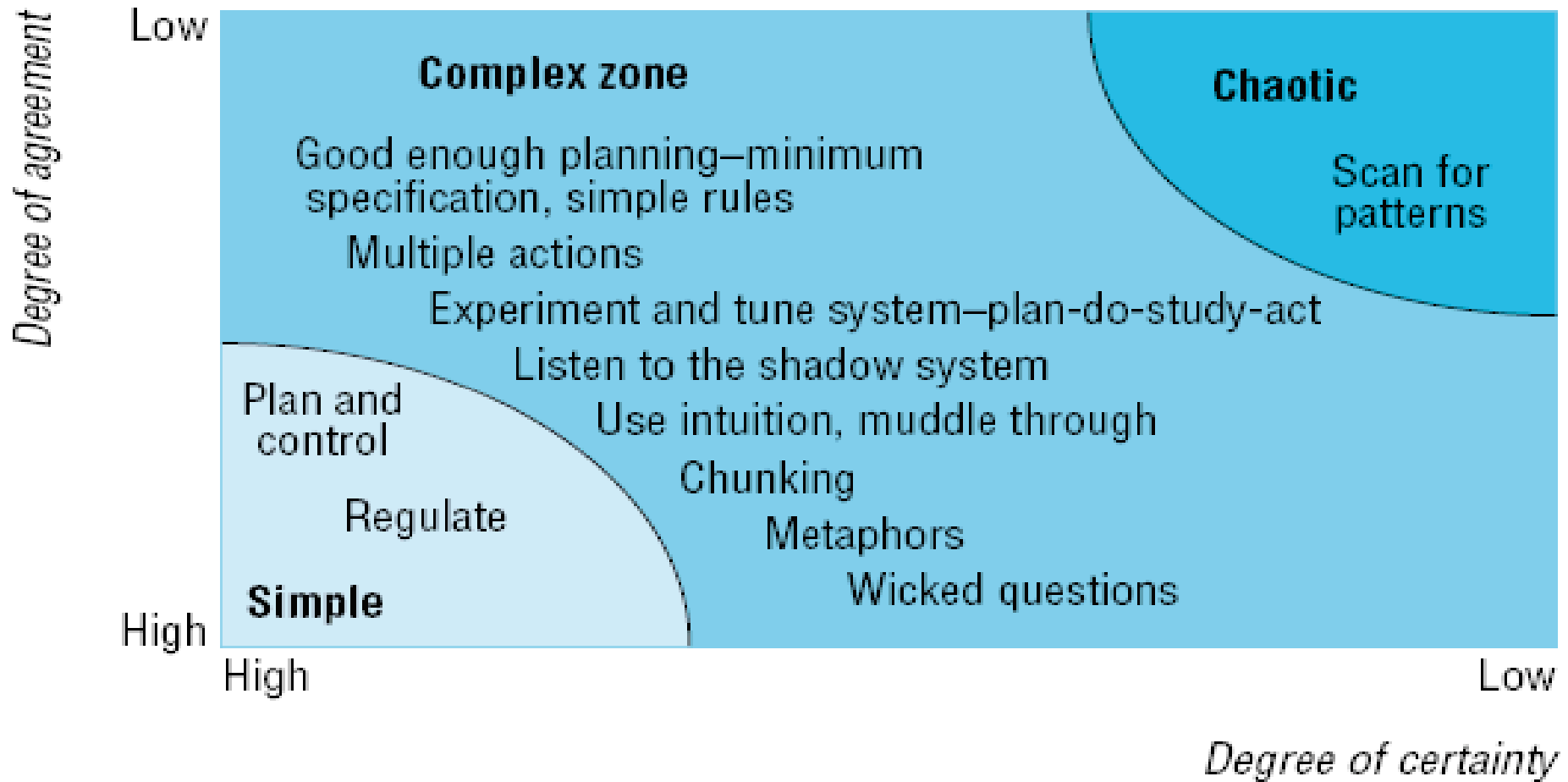
GRADE = Grades of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation; RR = risk ratio; UFH = unfractionated heparin. See Table 1 legend for expansion of other abbreviations.

^aBaseline risk for DVT and PE in low-risk population were derived from the RAM by Barbar et al⁹ Baseline risk for mortality and bleeding is derived from the control arm of medical patients in a meta-analysis (Dentali et al)²⁴

^bWe will consider the presence of serious imprecision when there are < 300 events in total (events in treatment and control patients) or when CIs include appreciable harms and benefits.

Complessità: modelli

Modello di Stacey e Zimmerman



Stacey, Ralph D. Strategic management and organisational dynamics: the challenge of complexity. 3rd ed. London: Financial Times, 1999.



Risultati

- ✓ Numero di diagnosi al ricovero (eccetto la BPCO, media \pm DS) \rightarrow **4.05 \pm 2.1**
- ✓ Pazienti con almeno 3 diagnosi al ricovero (eccetto la BPCO) \rightarrow **72.8%**
- ✓ Numero di farmaci al ricovero (media \pm DS) \rightarrow **5.5 \pm 4.9**

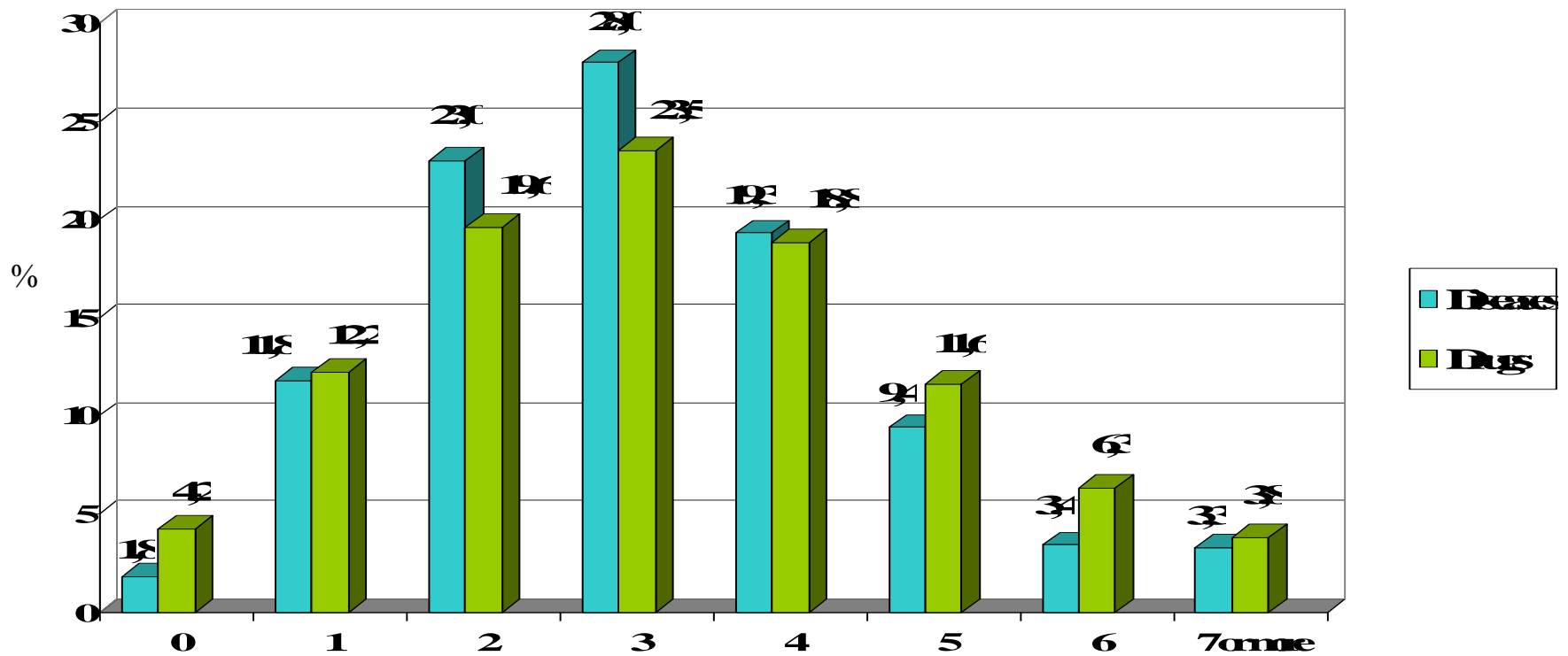
FALP



Real-world management of atrial fibrillation in Internal Medicine: the FADOI "FALP" observational study

M. Campanini.,R. Frediani, A. Artom, G. Pinna, A. Valerio, M. La Regina,
S. Marengo, G. Lo Pinto, E. Del Signore, E. Bonizzoni, G. Mathieu,
A. Mazzone, G. Vescovo
on behalf of the FALP Study Group

La complessità del paziente: numero di patologie e farmaci esclusa FA



FADOI - COMPLIMED

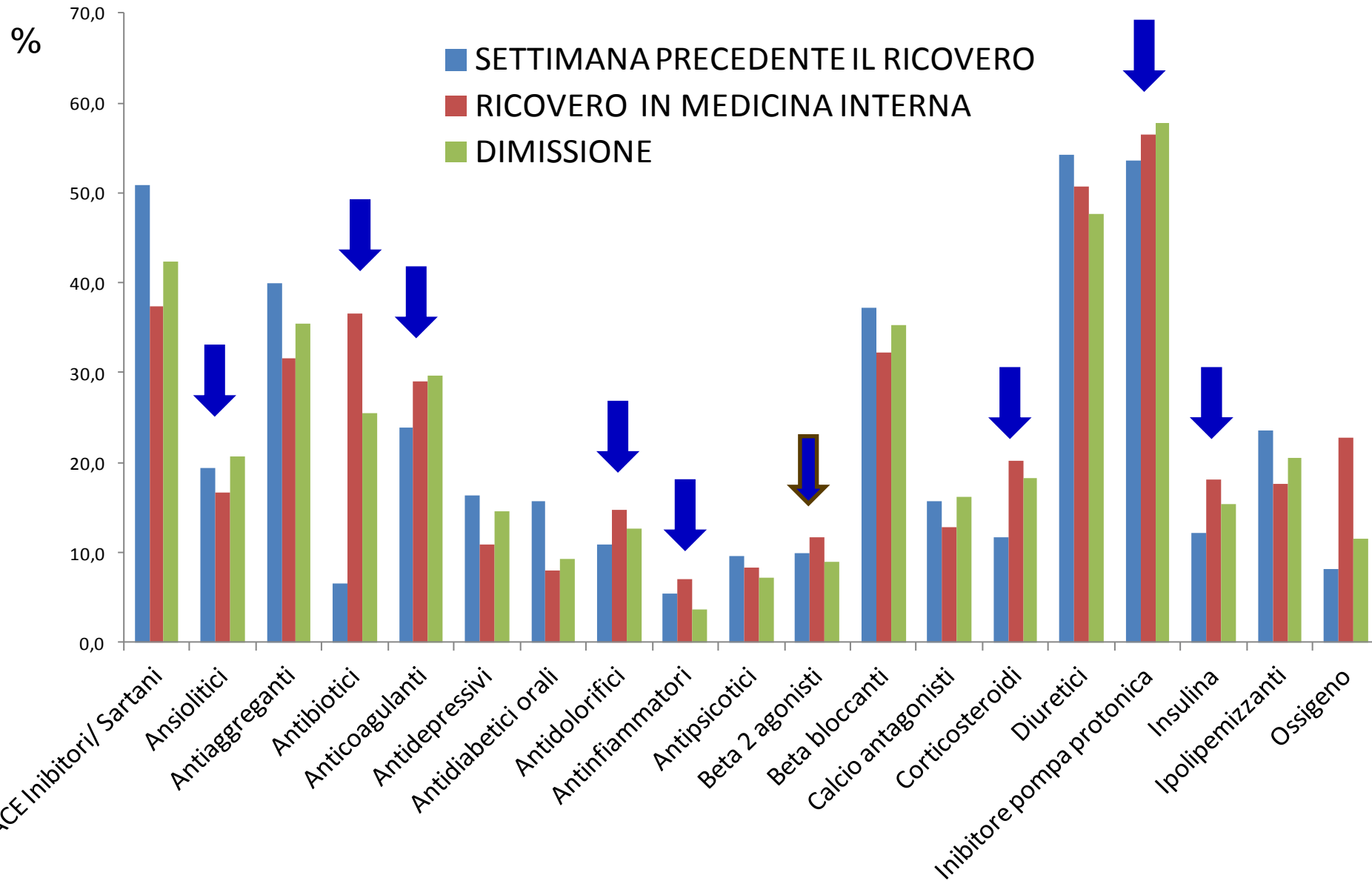
Risultati dei Questionari utilizzati

DOMINIO	QUESTIONARI	AMMISSIONE in M.I. (Media± D.S.)	DIMISSIONE (Media± D.S.)
Dipendenza funzionale	ADL	2.4 ± 2.5	3.5 ± 2.5
	IADL	4.0 ± 3.0	
	Barthel	53.9 ± 39.3	62.8 ± 37.5
Comorbilità	Charlson	4.0 ± 2.6	3.8 ± 2.6
	CIRS	3.4 ± 1.8	3.2 ± 1.8
Stabilità clinica	MEWS	1.3 ± 1.2	0.8 ± 1.3
Fragilità Sociale	Flugelman	12.1 ± 4.0	10.8 ± 3.8
Disfunzione cognitiva	SPMSQ	3.1 ± 3.4	2.9 ± 3.4
Depressione	GDS (5-items)	2.0 ± 1.6	2.3 ± 1.7
Nutrizione	MNA	18.6 ± 5.8	18.5 ± 6.0
Lesioni da decubito	Exton-Smith	14.8 ± 4.3	15.6 ± 4.1
Aderenza alla terapia	Morisky	3.2 ± 1.2	
Dolore	NRPS	2.2 ± 3.0	1.1 ± 1.9

Caratteristiche popolazione (n=541)

Sesso (F, %)	51%
Età (anni, media ± D.S.)	78.2 ± 9.8
BMI (Kg/m², media ± D.S.)	25.7 ± 5.6
N. Farmaci a domicilio (media ± D.S.)	6.1 ± 3.4
al ricovero in M.I.	6.4 ± 3.7
alla dimissione	6.7 ± 3.3
Politerapia (impiego contemporaneo di ≥ 5 farmaci/die)	<i>Settimana precedente ricovero: 66.5%</i> <i>Al ricovero in medicina interna: 69.5%</i> <i>Alla dimissione: 73.8%</i>
Caregiver (SI)	67.4%
➤ Figlio/a	33%
➤ Badante	5.2%
➤ Coniuge	21.8%
➤ Altro	7.4%
Paziente proveniente da:	
➤ Domicilio	89.5%
➤ Altro reparto	7.9%
➤ Lungodegenza	2.6%
Paziente transitato dal DEA	80%

Categorie farmacologiche



Caratteristiche popolazione (n=541)

Eventi clinici maggiori occorsi durante il ricovero (%):

• Posizionamento catetere vescicale	18.0
• Nutrizione artificiale	5.7
• Lesioni cutanee	4.4
• Infezioni nosocomiali	3.6
• Ictus cerebri	3.4
• Delirium	2.1
• Reazioni avverse ai farmaci	1.8
• Cadute	1.4
• Infarto del miocardio	1.2
• TIA	1.1
• Angina pectoris	0.9
• Ischemia periferica	0.7
• Tromboembolismo venoso	0.7
• Intervento di rivascularizzazione	0.4

Indirizzo post-dimissione (%)

➤ Domicilio	67.8
➤ Domicilio + AD	4.5
➤ Lungodegenza	6.0
➤ RSA	5.5
➤ Altro Reparto	9.8
➤ N.A.	6.4

Outcome dei pazienti

	Intra-ospedaliera	1 mese	6 mesi	12 mesi
Mortalità	6.7%	15.2%	27.3%	34.7%
Re-ricoveri		15.6%	35.2%	41.5%
Durata della degenza	10.3 ± 7.3 giorni			

Mortalità a 1 anno: 34.7%

Re-ricoveri a 1 anno: 41.5%

Ricoveri ripetuti: 14.4%

In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine



Findings from a multicenter, prospective study

Gualberto Gussoni¹; Mauro Campanini²; Mauro Silingardi³; Gianluigi Scannapieco⁴; Antonino Mazzone⁵; Giovanna Magni⁶; Antonella Valerio¹; Ido Iori^{1,3}; Walter Ageno⁷; on behalf of the GEMINI Study Group*

Age	
Mean \pm SD	71.0 \pm 15.9
\leq 60 years (%)	21.0
61–75 years (%)	30.9
76–90 years (%)	41.9
> 90 years (%)	6.2

In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine



Findings from a multicenter, prospective study

Gualberto Gussoni¹; Mauro Campanini²; Mauro Silingardi³; Gianluigi Scannapieco⁴; Antonino Mazzone⁵; Giovanna Magni⁶; Antonella Valerio¹; Ido Iori^{1,3}; Walter Ageno⁷; on behalf of the GEMINI Study Group*

Body mass index

Mean \pm SD	25.7 \pm 5.2
< 18.5 (%)	5.6
18.5–24.9 (%)	42.5
25.0–29.9 (%)	33.2
\geq 30 (%)	18.7

Insufficienza renale nel paziente medico ospedalizzato



Descrizione	GFR (mL/min/1.73 m ²)	<i>GEMINI</i>
Danno renale con GFR normale o ↑	≥90	
Danno renale con GFR lievemente ↓	60-89	60,6% (>50)
GFR moderatamente ↓	30-59	24,3% (30-50)
GFR severamente ↓	15-29	
Malattia Renale in stadio avanzato	<15 (o dialisi)	15,1% (<30)

Safety and efficacy of low-dose fondaparinux (1.5 mg) for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients with renal impairment: the FONDAIR study

W. AGENO,* N. RIVA,* P. NORIS,† M. DI NISIO,‡ M. LA REGINA,§ D. ARIOLI,¶ L. RIA,**
V. MONZANI,†† S. CUPPINI,‡‡ E. LUPIA,§§ M. G. PIERFRANCESCHI¶¶ and F. DENTALI* FOR THE
FONDAIR STUDY GROUP

Patients ≥ 60 years admitted to a medical ward with a least one of the following:

- CHF III or IV (NYHA)
- Acute respiratory failure in chronic lung disease
- Acute infections or inflammatory disorders

Expected to remain in bed for ≥ 4 days

Creatinine Clearance between 20 and 50 ml/min (MDRD formula)

Written informed consent

Conclusions

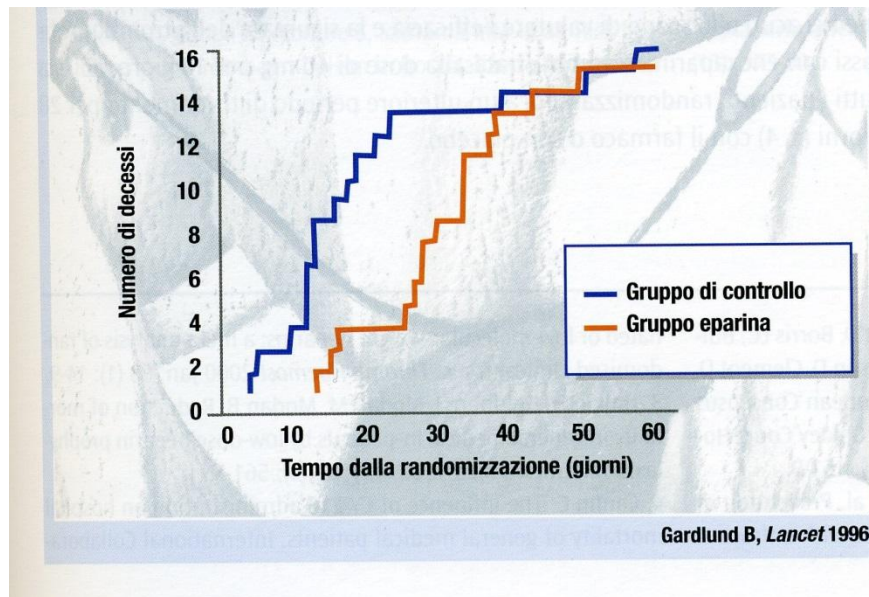
- **This study identified a population of acute medical patients at very high risk for both VTE and bleeding complications**
- **Major bleeding rates were similar to those reported in large RCTs**
- **VTE rates were similar to those reported in observational trials, but higher than those reported in RCTs**
- **Mortality rates were higher than in many of the previous RCTs**
- **Fondaparinux 1.5 mg appears safe and relatively effective**

Differenze tra i pazienti che hanno superato il range rispetto agli altri

	Pz con valore <0.3 UI/mL (n=33)	Pz con valore >0.3 UI/mL (n=35)
Sesso		
Uomini	61%	39%
Donne	29,6%	70,4%
Creatinina (mg/dL)		
≤ 1,3	65,2%	34,8%
>1,3-4	47,8%	52,2%
>4	31,8%	68,2%
Dose (UI/24h)		
2000	72,2%	27,3%
3000	37,5%	62,5%
4000	36,7%	63,3%
BMI (kg/m ²)		
<25	34,4%	65,6%
>25	61,1%	38,9%

11693 pazienti età > 55 anni ricoverati in Reparti di Malattie Infettive randomizzati a:
Eparina non-frazionata 5000 U 2 volte/ die vs non trattamento

➔ Non differenze nella mortalità totale e nell'embolia polmonare fatale. La morte per embolia polmonare fu solo spostata nel tempo



Gardlund et al. Randomized, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infection disease. Lancet 1996;347:1357-61

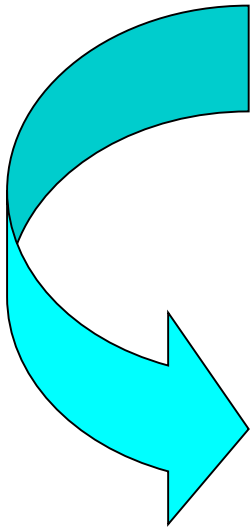
31 pazienti morirono per EP

- 15 pazienti nel gruppo trattato con una media di 16 giorni (mediana 21) con eparina

- 16 pazienti nei controlli

§ 6 pazienti completamente mobili

§ 25 pazienti con allettamento a domicilio

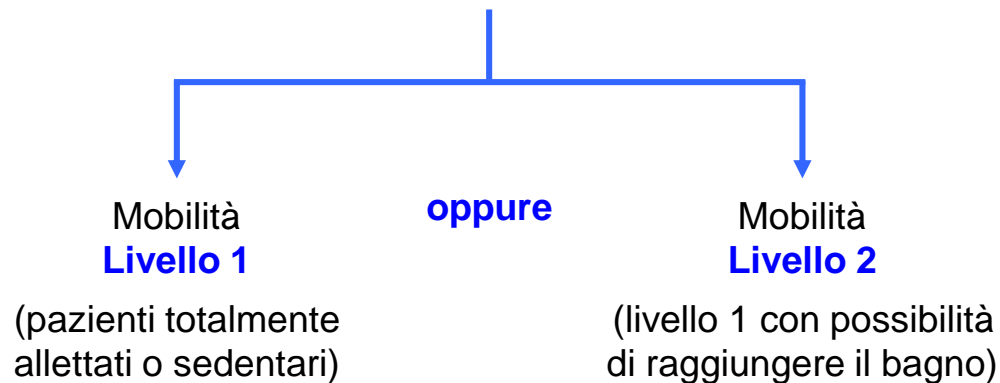


**PERSISTONO LE
CONDIZIONI DI RISCHIO
TROMBOTICO**

Gardlund et al. Randomized, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infection disease. Lancet 1996;347:1357-61

Popolazione modificata

- Età ≥ 40 anni
- Allettamento recente (≤ 3 giorni)
- Patologia medica acuta
 - scompenso cardiaco, classe NYHA III/IV
 - insufficienza respiratoria acuta
 - altre condizioni mediche acute, inclusi:
 - ictus ischemico post-acuto
 - infezione acuta in assenza di shock settico
 - neoplasia in fase attiva



Ipotesi statistiche

Incidenza di TEV

Placebo	5,20%
Enoxaparina	3,12%
Combinati	4,13%*

*tasso di eventi corrispondente: 127

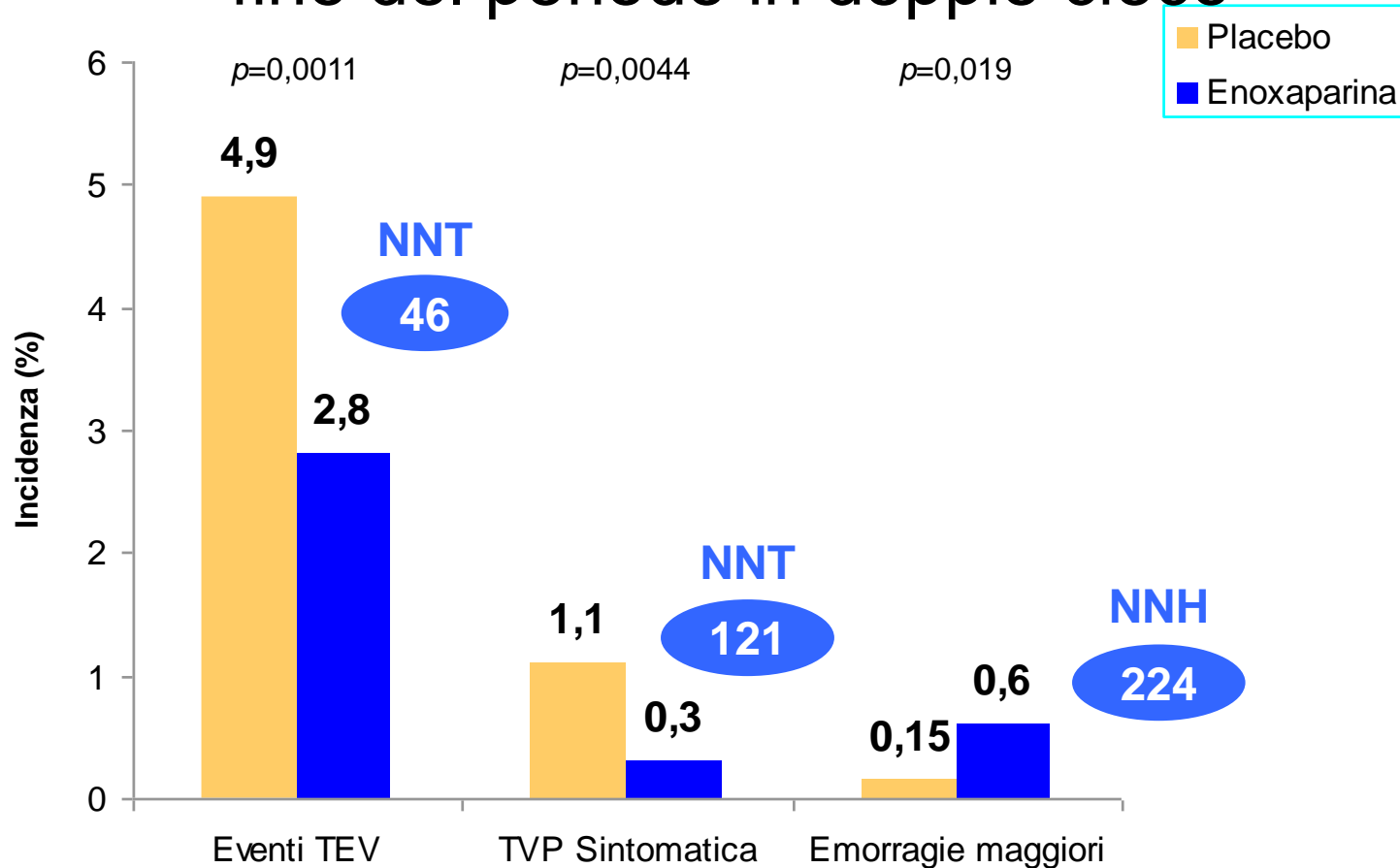
RRR=40%

80% potenza – 4,7% alpha (2-code)

n=4.730 pazienti da arruolare

- età > 75 anni
- o storia pregressa di TEV
- o diagnosi di neoplasia

Riassunto di efficacia e sicurezza: fine del periodo in doppio cieco



NNT = Number needed to treat
NNH = number needed to harm

Table 3 RCTs evaluating extended thromboprophylaxis in acutely ill medical patient

Study (no of patient)	Population	Intervention	Control	All VTE rate (intervention vs control)	Major bleeding rate (intervention vs control)	Comments
EXCLAIM ²⁷ (n=5,963)	Acutely ill medical patient	Extended duration enoxaparin	Enoxaparin	2.5% vs 4.0%	0.8% vs 0.3%	No net benefit
ADOPT ²⁸ (n=6,528)	Acutely ill medical patient	Extended duration apixaban	Enoxaparin	2.7% vs 3.1%	0.5% vs 0.2%	No net benefit
MAGELLAN ²⁹ (n=8,101)	Acutely ill medical patient	Extended duration rivaroxaban	Enoxaparin	4.4% vs 5.7%	1.1% vs 0.4%	No net benefit
APEX ¹⁴ (n=6,850) ongoing	Acutely ill medical patient	Extended duration betrixaban	Enoxaparin	Awaited	Awaited	Enrichment design. Enrolling only patients at high VTE risk. Expected all VTE rate in control arm =7.5%

Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients

Alexander T. Cohen, M.D., Robert A. Harrington, M.D., Samuel Z. Goldhaber, M.D., Russell D. Hull, M.B., B.S., Brian L. Wiens, Ph.D., Alex Gold, M.D., Adrian F. Hernandez, M.D., and C. Michael Gibson, M.D., for the APEX Investigators*

Extended-duration betrixaban (for 35 to 42 days) vs enoxaparin (10+4 giorni)

Gruppo 1: D-dimero elevato

Gruppo 2: D-dimero elevato + età > 75 anni

Gruppo 3: tutta la popolazione

End point primario: composito: TVP asintomatica (CUS), trombosi venosa prossimale o distale sintomatica, embolia polmonare non fatale sintomatica, morte per TEV tra il 1 ed il 42° giorno. Non differenze significative fra i due tipi di trattamento

Sanguinamenti maggiori

Betrixaban 0.7%

Enoxaparina 0.6% (RR 1.19; 95% CI 0.67 to 2.12; P=0.55)

TEV sintomatico

Betrixaban 0.9%

Enoxaparina 0.6% (RR 0.64; 95% CI 0.42 to 0.98; P=0.04)

Sanguinamenti maggiori + clinici non maggiori

Betrixaban 3.1%

Enoxaparina 1.6% (RR 1.97; 95% CI 1.44 to 2.68; P<0.001)

Thromboprophylaxis in Acute Medical Ill Patients: a Survey Among a Large Cohort of Italian Physicians

Francesco Dentali, Fulvio Pomero, Micaela La Regina, Francesco Orlandini, Sara Turato, Antonino Mazzone, Carlo Nozzoli, Andrea Fontanella, Walter Ageno, Mauro Campanini
Thrombosis Research 2014

About 70% of the participants systematically assessed the VTE risk and the risk of bleeding.

VTE risk and risk of bleeding was evaluated with a RAM by only 140 (32.9%) and 123 (28.9%) participants respectively.

In the third scenario 60% of participants would have chosen a reduced dose of LMWH or fondaparinux whereas more than 25% would have used a traditional prophylactic dose.

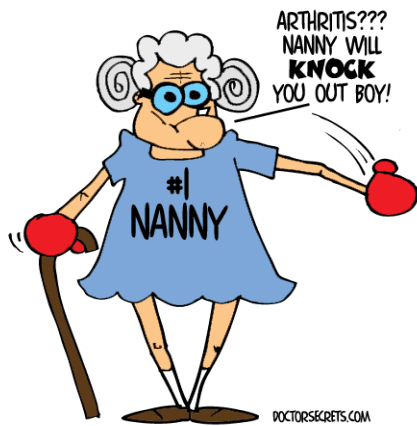
In the last scenario about 40% of participants would have prescribed a reduced dose of LMWH or fondaparinux whereas about 30% would have used a traditional prophylactic dose; interestingly more than 10% of participants would have not prescribed any antithrombotic prophylaxis.



Post Acuto



Ictus Estesio



Insufficienza Renale



Alto Rischio Emorragico

XXI CONGRESSO NAZIONALE FADOI

14-17 maggio 2016
Marriott Rome Park Hotel
Roma



Malattia tromboembolica: sviluppo e validazione
di uno score predittivo in Medicina Generale: uno
studio SIMG-FADOI

OBIETTIVO

**Sviluppare e Validare uno
score predittivo di malattia
tromboembolica nell'ambito
delle cure primarie**

Metodi (2)

Definizione della coorte

	Tasso di incidenza (IC 95%) Uomini (n=6670)	Tasso di incidenza (IC 95%) Donne (n=9647)	Tasso di incidenza (IC 95%) Totale (n=16317)
Totale	1.21 (1.19 - 1.24)	1.52 (1.49 - 1.56)	1.38 (1.36 - 1.4)
Classi di età			
18-27	0.21 (0.18 - 0.24)	0.29 (0.26 - 0.33)	0.25 (0.23 - 0.27)
28-37	0.34 (0.31 - 0.38)	0.51 (0.47 - 0.55)	0.43 (0.4 - 0.46)
38-47	0.67 (0.63 - 0.72)	0.71 (0.66 - 0.76)	0.69 (0.66 - 0.72)
48-57	1.27 (1.2 - 1.34)	1.22 (1.16 - 1.29)	1.24 (1.2 - 1.29)
58-67	2.16 (2.05 - 2.26)	2.38 (2.28 - 2.48)	2.27 (2.2 - 2.35)
68-77	3.64 (3.47 - 3.81)	3.97 (3.82 - 4.12)	3.83 (3.72 - 3.95)
>=78	4.52 (4.22 - 4.85)	4.88 (4.67 - 5.11)	4.77 (4.59 - 4.96)

**)-T1:
LOW-UP**



N=1.359.880

**1st January
1987**



Conclusioni

- Lo score predittivo di TEV sviluppato e validato tramite HSD risulta possedere dei buoni indici di validazione
- Di particolare importanza predittiva sono risultati i fattori di rischio short-term (a 30 giorni l'insorgenza dell'evento) in particolare l'ospedalizzazione
- La modifica della finestra temporale short-term non incide sulle stime puntuali dei fattori di rischio definiti al baseline
- Il prossimo step consisterà nella determinazione del cut-off (i.e. *action treshold*) utile alla decisione clinica di effettuare una profilassi eparinica
- Necessità di fornire ai medici strumenti di supporto decisionale semplici ed applicabili alla pratica clinica attraverso i propri strumenti software

Parma Marathon 16 ottobre 2016

Il Campa è “tornato”

Nizza Cannes Marathon 13 nov 2016 ?

Trino Marathon 26 nov 2016 ?

