



**Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei
farmaci per la profilassi e il trattamento del
tromboembolismo venoso nel paziente adulto**

Data di redazione del documento: Aprile 2022



INDICE

Executive Summary	3
Premessa	8
Epidemiologia	8
Obiettivo	8
Metodologia	9
Quesito 1: Come viene valutato il rischio tromboembolico in un paziente da sottoporre a chirurgia ortopedica e qual è lo schema di profilassi?	11
Quesito 2: Come viene valutato il rischio tromboembolico nel paziente non chirurgico con lesione traumatica dell'arto inferiore?	17
Quesito 3: Come viene valutato il rischio tromboembolico in un paziente da sottoporre a chirurgia generale e qual è lo schema di profilassi?	18
Quesito 4: Come viene valutato il rischio tromboembolico nel paziente medico, non chirurgico, e qual è lo schema di profilassi?	22
Quesito 5. Qual è lo schema di trattamento del TEV (TVP e EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e quali sono le evidenze in termini di efficacia e sicurezza delle opzioni terapeutiche disponibili?	27
Quesito 6. Quali sono gli usi <i>off-label</i> autorizzati secondo la Legge n. 648/96 e quali sono le evidenze?	33
Quesito 7. Quali interventi possono essere messi in atto per migliorare la prescrizione?	42
Allegato 1	50
Allegato 2	53
Allegato 3	55
Allegato 4	59
APPENDICE	61
BIBLIOGRAFIA	71
Gruppo di lavoro per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo	76



Executive Summary

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire uno strumento di informazione e supporto per i professionisti sanitari, sotto forma di raccomandazioni sull'impiego dei farmaci indicati per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo venoso (TEV). Il TEV rappresenta la terza malattia cardiovascolare più frequente dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus. Presenta due manifestazioni cliniche, la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), strettamente correlate tra loro, essendo nella maggior parte dei casi (90%), la prima conseguenza della seconda, inquadrabili in un unico continuum fisiopatologico.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) multidisciplinare, regionale ha elaborato sette raccomandazioni allo scopo di offrire la sintesi aggiornata dei benefici e dei rischi, delle diverse terapie disponibili.

Nel documento sono riportate le seguenti informazioni:

- modalità per la valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico, utilizzando le relative schede di valutazione del rischio presenti in allegato;
- descrizione delle indicazioni, dei dosaggi e della durata del trattamento delle terapie anticoagulanti;
- analisi delle evidenze disponibili e la loro classificazione secondo il metodo GRADE.

Per la descrizione degli algoritmi decisionali, degli *score* per l'individuazione del rischio tromboembolico ed emorragico e per l'analisi delle evidenze si rimanda al documento integrale e ai relativi allegati.

Di seguito si riporta la sintesi delle raccomandazioni per ciascuno dei sette quesiti clinici formulati dal GdL.

Quesito 1: Come viene valutato il rischio tromboembolico in un paziente da sottoporre a chirurgia ortopedica e qual è lo schema di profilassi? (pag. 12)

Raccomandazioni:

1.1 Nel paziente sottoposto a chirurgia ortopedica maggiore (chirurgia protesica dell'anca o del ginocchio o traumatologica del femore), il solo rischio tromboembolico correlato all'intervento supera il rischio associato all'eventuale presenza di fattori individuali predisponenti, pertanto si raccomanda, previa valutazione del rischio emorragico, la tromboprofilassi farmacologica protratta (con inizio-postoperatorio) con:

- Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) o fondaparinux fino a 35 giorni;
- Anticoagulanti Orali ad Azione Diretta (DOACs: dabigatran, rivaroxaban e apixaban) fino a 10-14 giorni nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore del ginocchio;
- DOACs fino a 28-35-38 giorni nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore di anca;
- Eparina Non Frazionata (ENF) fino a 10-14 giorni nei pazienti sottoposti ad artroprotesi di anca e ginocchio o chirurgia traumatologica dell'anca.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

1.2 Nel paziente sottoposto a chirurgia ortopedica minore (artroscopie senza finalità ricostruttiva, piccole biopsie, correzioni di deformità su piccoli segmenti scheletrici, ecc.), si raccomanda la valutazione del rischio individuale del paziente che tiene in considerazione il rischio tromboembolico generale e il rischio emorragico. In presenza di almeno un fattore di rischio tromboembolico moderato/alto la tromboprofilassi con EBPM può essere effettuata, su esclusiva valutazione medica, fino a:

- 7-10 giorni per il rischio moderato di TEV, indipendentemente dallo stato di recupero;
- ≤ 35 giorni per il rischio alto di TEV

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

1.3 Non è raccomandata alcuna tromboprofilassi farmacologica nel caso di paziente sottoposto a chirurgia ortopedica minore (ad es. artroscopia al ginocchio) senza fattori di rischio aggiuntivi.

Livello della prova: I



Forza della raccomandazione: A

Quesito 2: Come viene valutato il rischio tromboembolico nel paziente non chirurgico con lesione traumatica dell'arto inferiore? (pag. 18)

Raccomandazioni:

2.1 Nei pazienti con immobilizzazione degli arti inferiori si raccomanda la valutazione del rischio tromboembolico mediante l'algoritmo predittivo denominato L-TRiP (cast) score.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: A

2.2 Nei pazienti con lesioni isolate a livello della parte inferiore della gamba che richiedono l'immobilizzazione dell'arto, non è suggerita alcuna profilassi farmacologica; tuttavia può essere considerata nei pazienti ad alto rischio.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Quesito 3: Come viene valutato il rischio tromboembolico in un paziente da sottoporre a chirurgia generale e qual è lo schema di profilassi? (pag. 19)

Raccomandazioni

3.1 Nel paziente sottoposto a chirurgia generale, il *Caprini Risk Assessment Model-CRAM* rappresenta lo strumento per la valutazione del rischio di TEV che, accompagnato alla valutazione del rischio di sanguinamento, si rende necessario ai fini di una selezione accurata del paziente da trattare farmacologicamente.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

3.2 Nel paziente sottoposto a chirurgia generale con rischio di TEV moderato-alto (e basso rischio emorragico) si raccomanda la profilassi farmacologica con EBPM, ENF o fondaparinux fino a 10 giorni; quest'ultimo da impiegare solamente in pazienti ad alto rischio.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

3.3 Nel paziente oncologico sottoposto a un intervento di chirurgia addominale/pelvica per neoplasia, si raccomanda una profilassi con EBPM o fondaparinux fino a quattro settimane.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

3.4 La profilassi con EBPM o fondaparinux fino a quattro settimane può essere considerata anche nel paziente sottoposto a chirurgia oncologica non addominale/pelvica con rischi aggiuntivi di TEV.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: A

Quesito 4: Come viene valutato il rischio tromboembolico ed emorragico nel paziente medico, non chirurgico, e qual è lo schema di profilassi? (pag. 23)

Raccomandazioni

4.1 Nel paziente medico si raccomanda l'impiego del *Padua Prediction Score (PPS)* e dell'*IMPROVE Bleeding Risk score* per la stratificazione, rispettivamente, del rischio di TEV e del rischio emorragico.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A



4.2 Nel paziente medico in regime di ricovero a causa di patologia acuta (quale, ad esempio, insufficienza cardiaca o respiratoria, disturbi reumatici, malattie infiammatorie croniche intestinali), ad alto rischio di TEV (PPS ≥ 4) e basso rischio emorragico (IMPROVE < 7), si raccomanda la tromboprofilassi con EBPM o ENF o fondaparinux fino a un massimo di 14 giorni.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

4.3 Nel paziente medico ricoverato a causa di patologia acuta (quale, ad esempio, insufficienza cardiaca o respiratoria, disturbi reumatici, malattie infiammatorie croniche intestinali), ad alto rischio di TEV (PPS > 4) ed alto rischio emorragico (IMPROVE ≥ 7) o con sanguinamento in atto, si suggerisce l'impiego di tromboprofilassi meccanica con compressione pneumatica intermittente oppure, se non presente, calze elastiche a compressione graduata (*antitrombo*).

Livello di prova: II

Forza della raccomandazione: C

4.4 Nel paziente cronicamente allettato a domicilio o presso i Centri Servizi di assistenza agli anziani:

a. non praticare un uso routinario della profilassi antitrombotica;

b. in caso di insorgenza di patologia acuta, seguire quanto indicato al punto 4.1 e 4.2

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: A

Quesito 5. Qual è lo schema di trattamento del TEV (TVP e EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e quali sono le evidenze in termini di efficacia e sicurezza delle opzioni terapeutiche disponibili? (pag. 28)

Raccomandazioni

5.1 In caso di diagnosi confermata di TEV nel paziente non-oncologico si raccomanda:

- un trattamento iniziale con:

1. un DOACs (farmaci di prima scelta, ma non nei pazienti con severa insufficienza renale/epatica, gravidanza, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e protesi meccaniche) somministrato secondo due alternative:

a) previa terapia parenterale con fondaparinux o EBPM per 5-7 giorni, iniziando il DOAC a dosaggi "standard", quando si impieghi dabigatran o edoxaban;

b) direttamente (o previa terapia parenterale con fondaparinux o EBPM di 1-2 giorni) con DOAC a dosaggio più elevato quando si impieghi rivaroxaban (per tre settimane) o apixaban (per sette giorni) e comunque secondo gli schemi previsti dalle rispettive schede tecniche;

2. Anti-Vitamina K (AVK), limitatamente ai pazienti con controindicazioni ai DOAC (protesi meccaniche, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, terapie in atto con farmaci con possibili interazioni) mantenendo INR compreso tra 2 e 3, sempre con iniziale sovrapposizione di terapia parenterale con fondaparinux o EBPM per almeno cinque giorni, da sospendersi quando INR $> 2,5$.

- la continuazione del trattamento con un DOAC o AVK fino ad almeno 3-6 mesi.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

5.2 In caso di diagnosi confermata di TEV nel paziente oncologico si raccomanda:

a. un trattamento iniziale con EBPM a dosaggio terapeutico, apixaban o rivaroxaban (secondo gli schemi previsti dalle rispettive schede tecniche) oppure EBPM a dosaggio terapeutico per cinque giorni, seguito da edoxaban (secondo lo schema previsto dalla scheda tecnica)

b. la continuazione del trattamento con EBPM a dosaggio pieno (ammessa una riduzione del 25% della dose dopo il primo mese) o con apixaban, rivaroxaban o edoxaban per un periodo di almeno sei mesi.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A



5.3 Nel paziente oncologico, la decisione di continuare la terapia oltre i sei mesi deve basarsi sulla valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio, sulla tollerabilità, sulla preferenza del paziente.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: A

5.4 Nei pazienti affetti da trombosi venosa superficiale (TVS) agli arti inferiori si raccomanda il trattamento con fondaparinux da 2,5 mg fino ad un massimo di 45 giorni.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: A

Quesito 6. Quali sono gli usi off-label autorizzati secondo la Legge n. 648/96 e quali sono le evidenze? (pag. 34)

Raccomandazioni

6.1 Si raccomanda l'impiego delle EBPM secondo le modalità previste dalla Legge 648/96 per le seguenti indicazioni:

a. profilassi della TVP/EP in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio di TEV (*score* Khorana ≥ 3) e nei pazienti a rischio affetti da mieloma multiplo (valutazione sulla base del giudizio clinico individuale).

b. profilassi del TEV in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio;

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

c. trattamento del TEV nella sospensione degli AVK per manovre chirurgiche e/o invasive (c.d. "terapia ponte" o "*bridging*") in pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di tromboembolismo e soggetti portatori di valvole meccaniche con INR $<1,5$. Nei pazienti sottoposti a procedure con minimo rischio di sanguinamento la "terapia ponte" non è raccomandata.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Quesito 7. Quali interventi possono essere messi in atto per migliorare la prescrizione? (pag. 43)

7.1 Ogni volta che il medico effettua una prescrizione, deve tenere in considerazione le azioni previste dalla raccomandazione n. 17 del Ministero della Salute "*Raccomandazione per la Riconciliazione della terapia farmacologica*".

7.2 Le unità operative delle Aziende ULSS, Ospedaliere, IRCCS e strutture private accreditate devono conservare nella cartella clinica del paziente il modulo di valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico.

7.3 Nella lettera di dimissione ospedaliera indirizzata al MMG, lo specialista deve indicare il dosaggio di anticoagulante iniettivo da impiegare e la durata della terapia. Nel caso di paziente medico allettato, a domicilio o presso nei Centri Servizi di assistenza anziani, il MMG all'atto della prescrizione tiene in considerazione le indicazioni riportate nell'algoritmo 4.a.

Nel caso di prescrizioni che rientrano nella L.648/96, lo specialista deve raccogliere il consenso informato e indirizzare il paziente all'erogazione diretta del farmaco. Per tutte le altre prescrizioni *off-label*, lo specialista deve raccogliere il consenso informato e comunicare per iscritto al medico che il farmaco non può essere rimborsato dal SSN.

7.4 A parità di indicazione terapeutica, tenuti in considerazione il profilo di rischio ed eventuali controindicazioni al trattamento, si raccomanda l'impiego del farmaco aggiudicato con il prezzo più basso nella procedura regionale di acquisto o comunque più favorevole per il SSN. Si ricorda che le eparine a basso



peso molecolare (EBPM) sono farmaci biologici non inseriti nelle "liste di trasparenza". In particolare, ricorda che per Enoxaparina è presente in commercio il prodotto biosimilare. In ogni caso il medico specialista e il MMG sono tenuti a privilegiare il prodotto a minor costo, biosimilare o originator. Aziende Sanitarie mettono in atto i necessari controlli per verificare l'appropriatezza prescrittiva anche mediante la distribuzione del primo cicli di terapia

A completamento si fornisce un quadro sinottico relativo ai regimi di prescrizione, fornitura e rimborsabilità, dei farmaci indicati nella profilassi o nel trattamento del tromboembolismo venoso, per le condizioni in cui l'utilizzo dei farmaci è raccomandato; previa valutazione del rischio trombotico o emorragico e nel rispetto della posologia e durata del trattamento, indicate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto commerciale (RCP).

7.5 I Team NAO aziendali, istituiti nel 2013 su indicazione della Regione Veneto, per definizione multidisciplinare, sono costituiti da diverse figure professionali (specialisti in angiologia, cardiologia, medicina interna, neurologia, direzione medica, MMG, farmacisti). Ai Team NAO sono affidati i compiti di: valutare che la presa in carico del paziente in terapia anticoagulante per FANV/TEV sia appropriata; implementare azioni per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva della terapia anticoagulante, indipendentemente dal tipo di farmaco e dall'indicazione terapeutica; condurre *audit* sui pazienti in terapia anticoagulante, verificando il processo di valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico e la coerenza della prescrizione rispetto al grado di rischio del paziente; promuovere *audit* con la collaborazione attiva dei medici prescrittori e dei farmacisti, anche per l'analisi di aspetti di farmaco-economia; analizzare e discutere specifici casi che non siano stati compresi nelle raccomandazioni (usi *off-label*); informare e formare personale sanitario a seguito di eventuali aggiornamenti della letteratura, o di nuovi assetti organizzativi; rivedere/aggiornare percorsi diagnostico terapeutici aziendali condivisi.

7.6 Il clinico, nella scelta prescrittiva dei farmaci anticoagulanti, deve sempre prevedere la valutazione della funzionalità renale ed epatica del paziente, in aggiunta al profilo emocoagulativo di base (emocromo).

7.7 La trombocitopenia eparina-indotta (HIT) rappresenta il più grave evento avverso secondario all'utilizzo profilattico e terapeutico di eparina non frazionata (ENF) ed eparina a basso peso molecolare (EBPM). Poiché sussistono discrepanze tra le diverse linee guida in riferimento alla cadenza/frequenza dei controlli nei pazienti a rischio intermedio (ogni 2-3 giorni per l'ASH 2018, non suggerito nelle linee guida ACCP del 2012) e ad alto rischio (a giorni alterni per l'ASH 2018, ogni 2-3 giorni per l'ACCP del 2012¹⁵²), il GdL, in accordo con quanto specificato dalle linee guida dell'ASH 2018 suggerisce, per i pazienti dimessi, controlli programmati della conta piastrinica post-dimissione fino al termine del trattamento con eparina, e comunque non oltre il 14° giorno dal suo inizio, basati principalmente sulla valutazione del rischio individuale di HIT e sulle condizioni cliniche generali dei pazienti alla dimissione.



Premessa

Il tromboembolismo venoso (TEV), rappresenta la terza malattia cardiovascolare più frequente dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus^{1,2}. Presenta due manifestazioni cliniche, la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), strettamente correlate tra loro, essendo nella maggior parte dei casi (90%), la seconda conseguenza della prima, inquadrabili in un unico continuum fisiopatologico.

Il TEV è una malattia multifattoriale, risultato della coincidenza di diversi fattori di rischio che possono essere raggruppati come:

- individuali ereditari (ad esempio la trombofilia);
- individuali acquisiti (ad esempio l'obesità, il cancro e l'utilizzo di alcune classi di farmaci);
- risultato di una malattia intercorrente o di una procedura o di un'altra causa/status che comporta una riduzione temporanea della mobilità (ad esempio a seguito di traumi o interventi chirurgici importanti, patologie mediche acute, gravidanza e puerperio).

In oltre un terzo dei pazienti con TEV, i fattori di rischio sono facilmente identificabili attraverso un'accurata raccolta dei dati anamnestici ed un puntuale esame clinico².

Il trattamento e la profilassi del TEV sono rappresentati dall'impiego dei farmaci anticoagulanti:

- antagonisti della vitamina K (AVK): warfarin e acenocumarolo;
- eparine non frazionate (ENF);
- eparine a basso peso molecolare (EBPM);
- fondaparinux;
- anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC).

Epidemiologia

Ogni anno, nella popolazione adulta europea, si verificano circa 104-183 nuovi casi di TEV ogni 100.000 persone², con incidenza di TVP di 45-117 casi ogni 100.000 soggetti e di EP (associata o meno a trombosi venose) di 29-78 casi ogni 100.000 soggetti², tasso simile a quello dell'ictus^{3,4}. In Italia, nella popolazione generale, si stimano circa 100 nuovi casi ogni 100.000 soggetti per anno⁵.

Il TEV è una patologia strettamente correlata all'età con un'incidenza annua che va dai 5 casi ogni 100.000 adolescenti sotto i 15 anni a valori di 500-600 casi ogni 100.000 persone con più di 80 anni⁶. La malattia è leggermente più frequente negli uomini rispetto alle donne (130 vs 110 casi/100.000 soggetti)⁷.

Il TEV rappresenta la terza causa di morte nella popolazione generale ed è la prima causa nei pazienti ospedalizzati, con una stima di 400.000 morti/anno in Europa⁸. Circa il 6% dei pazienti con TVP e il 10% dei pazienti con EP muore entro un mese dall'evento⁹; la mortalità dopo un episodio di TEV può essere più elevata soprattutto nei casi di TEV secondaria a neoplasie¹⁰. I pazienti oncologici mostrano infatti un rischio di TEV da 4 a 7 volte maggiore rispetto a pazienti non oncologici, rappresentando per loro la seconda causa di morte.

Errore. Il segnalibro non è definito..

Ad oggi il TEV rimane la principale causa di mortalità materna nei paesi industrializzati, evidenziando un rischio 4-5 volte maggiore di sviluppare eventi tromboembolici rispetto alle donne non in gravidanza.

Errore. Il segnalibro non è definito..

Analizzando l'epidemiologia della patologia a seconda della tipologia di paziente, si nota che: pazienti non trattati in profilassi e sottoposti a chirurgia maggiore o pazienti chirurgici con un solo fattore di rischio di TEV dimostrano una probabilità di incorrere in una TVP al polpaccio pari al 20-40%, in una TVP prossimale nel 4-8% e in un'EP nel 2-4% (di cui lo 0,4-1% risultano fatali). Le probabilità raddoppiano nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore con un ulteriore fattore di rischio (ad esempio tumore, o ipercoagulabilità)¹¹. Nei pazienti ricoverati in medicina interna, l'incidenza di TEV sintomatico si aggira attorno al 3,65%¹².

La letteratura indica che solo il 58,5% dei pazienti chirurgici e il 39,5% dei pazienti medici (non chirurgici), hanno ricevuto una profilassi appropriata¹³. Un altro studio ha rilevato che solo il 42% dei pazienti con TVP aveva ricevuto la profilassi prima della diagnosi¹⁴.

Obiettivo

I documenti di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci sono elaborati da gruppi di lavoro multidisciplinari, sulla base di una metodologia condivisa ed hanno lo scopo, in presenza di diverse strategie terapeutiche disponibili sul mercato, di offrirne la sintesi aggiornata dei relativi benefici, rischi e costi al fine



di ottimizzare l'assistenza a tutti i pazienti, nel rispetto della normativa nazionale sui livelli essenziali di assistenza e delle prerogative delle Agenzie regolatorie nazionale ed europea.

Le raccomandazioni cliniche contenute nei documenti di indirizzo rappresentano, dunque, uno strumento fondamentale di informazione e supporto per i professionisti sanitari, proponendo loro l'analisi di evidenze e costi delle diverse strategie terapeutiche, fermi restando i limiti di utilizzabilità e rimborsabilità definiti da AIFA e la libertà prescrittiva del singolo medico che ne valuta - anche con il coinvolgimento del paziente - la pertinenza e l'applicabilità al caso concreto, consapevole peraltro di dover contribuire all'utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario.

Per le Regioni, tenute per legge a garantire ed erogare in modo uniforme i livelli essenziali di assistenza, i documenti di indirizzo sull'impiego dei farmaci costituiscono uno strumento indispensabile per programmare in modo appropriato l'allocazione delle risorse e l'accesso ai migliori trattamenti disponibili. Secondo la giurisprudenza della Corte Costituzionale l'ordinamento deve garantire prescrizioni funzionali alla necessità terapeutica, senza che il sistema sanitario sia gravato da oneri aggiuntivi conseguenti alle dinamiche del mercato (cfr. sul punto Consiglio di Stato, Sez. III, 14.11.2017 n. 5251). Il ruolo delle Regioni è richiamato anche nella recente determina AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 "Equivalenza terapeutica - Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135" nella quale si ribadisce che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva rimane prerogativa delle regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire raccomandazioni sull'impiego dei farmaci indicati per la profilassi e il trattamento del TEV:

- Specificando come deve essere effettuata la valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico;
- Esplicitando le indicazioni, i dosaggi e la durata di trattamento delle terapie anticoagulanti;
- Definendo gli schemi di profilassi e trattamento;
- Analizzando le evidenze disponibili.

Il documento è da intendersi come strumento suscettibile di possibili revisioni periodiche.

I contenuti della linea di indirizzo sono strutturati sui seguenti quesiti clinici:

Quesito 1: Come viene valutato il rischio tromboembolico in un paziente da sottoporre a chirurgia ortopedica e qual è lo schema di profilassi?

Quesito 2: Come viene valutato il rischio tromboembolico nel paziente non chirurgico con lesione traumatica dell'arto inferiore?

Quesito 3: Come viene valutato il rischio tromboembolico in un paziente da sottoporre a chirurgia generale e qual è lo schema di profilassi?

Quesito 4: Come viene valutato il rischio tromboembolico nel paziente medico, non chirurgico, e qual è lo schema di profilassi?

Quesito 5. Qual è lo schema di trattamento del TEV (TVP e EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e quali sono le evidenze in termini di efficacia e sicurezza delle opzioni terapeutiche disponibili?

Quesito 6. Quali sono gli usi off-label autorizzati secondo la Legge n. 648/96 e quali sono le evidenze?

Quesito 7. Quali interventi possono essere messi in atto per migliorare la prescrizione?

Metodologia

Le raccomandazioni sono qualificate con il "Livello della prova" e la "Forza della raccomandazione", espressi rispettivamente in numeri romani (I-VI) e in lettere (A-E) secondo il sistema di *grading* adottato dal Piano Nazionale Linee Guida¹⁵ (Box 1).

Il livello di prova si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici.

La forza della raccomandazione si riferisce alla probabilità che l'applicazione della raccomandazione, nella pratica clinica, determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione, obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.



La metodologia di ricerca e la classificazione delle fonti di letteratura scientifica biomedica, per ciascun quesito oggetto del documento di indirizzo, sono riportati nell' **Appendice**.

Box 1. Livelli della prova e forza della raccomandazione

LIVELLI DI PROVA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.



Quesito 1: Come viene valutato il rischio tromboembolico in un paziente da sottoporre a chirurgia ortopedica e qual è lo schema di profilassi?

Raccomandazioni

1.1 Nel paziente sottoposto a chirurgia ortopedica maggiore (chirurgia protesica dell'anca o del ginocchio o traumatologica del femore), il solo rischio tromboembolico correlato all'intervento supera il rischio associato all'eventuale presenza di fattori individuali predisponenti, pertanto si raccomanda, previa valutazione del rischio emorragico, la tromboprofilassi farmacologica protratta (con inizio-postoperatorio) con:

- EBPM o fondaparinux fino a 35 giorni;
- DOACs (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) fino a 10-14 giorni nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore del ginocchio;
- DOACs (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) fino a 28-35-38 giorni nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore dell'anca.
- ENF fino a 10-14 giorni nei pazienti sottoposti ad artroprotesi di anca e ginocchio o chirurgia traumatologica dell'anca;

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

1.2 Nel paziente sottoposto a chirurgia ortopedica minore (artroscopie senza finalità ricostruttiva, piccole biopsie, correzioni di deformità su piccoli segmenti scheletrici, ecc.), si raccomanda la valutazione del rischio individuale del paziente che tiene in considerazione il rischio tromboembolico generale e il rischio emorragico. In presenza di almeno un fattore di rischio tromboembolico individuale moderato/alto la tromboprofilassi con EBPM può essere effettuata, su esclusiva valutazione medica, fino a:

- 7-10 giorni per il rischio moderato di TEV, indipendentemente dallo stato di recupero;
- ≤ 35 giorni per il rischio alto di TEV.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

1.3 Non è raccomandata alcuna tromboprofilassi farmacologica nel caso di paziente sottoposto a chirurgia ortopedica minore (ad es. artroscopia al ginocchio) senza fattori di rischio aggiuntivi.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

1.4 Prevista la compilazione della corrispondente scheda di valutazione del rischio tromboembolico (Allegato 1)

Commento

Chirurgia ortopedica maggiore: le linee guida per la prevenzione del TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica dell'American College of Chest Physicians¹⁶ precisano che per gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore (**Tabella 1.a**) il solo rischio tromboembolico correlato all'intervento supera il rischio associato all'eventuale presenza di fattori individuali predisponenti. Non si identificano pertanto dei criteri di stratificazione del rischio e si raccomanda, per tutti i pazienti, la profilassi farmacologica e/o meccanica (valutata a seconda del rischio emorragico) prolungata fino a 5 settimane dall'intervento (35 giorni).

Chirurgia ortopedica minore: per gli interventi di chirurgia ortopedica minore (**Tabella 1.a**), si rende necessaria la valutazione del rischio individuale di TEV che considera sia fattori di rischio tromboembolico generali (**Tabella 1.b**) che quelli di tipo emorragico (**Tabella 1.c**). Per entrambi non esistono ad oggi score validati per il setting ortopedico.

Si riporta l'**Algoritmo 1.a** per la scelta terapeutica e la **Tabella 1.d** con i dosaggi e durate della terapia desunte dalla scheda tecnica per la profilassi in chirurgia ortopedica.



Tabella 1.a. Classificazione degli interventi di chirurgia ortopedica e traumatologica^{17,18}

Chirurgia ortopedica maggiore	Chirurgia ortopedica minore
Artroprotesi (sostituzione completa di un'articolazione)	Artroscopie senza finalità ricostruttiva
Endoprotesi (sostituzione parziale di un'articolazione)	Correzioni di deformità su piccoli segmenti scheletrici (per es. alluce valgo, dita a martello)
Revisioni protesiche	Tenolisi (per es. dito a scatto)
Colonna vertebrale (deformità, oncologia, mielo-radicolopatie)	Asportazione di neoformazioni benigne di piccole dimensioni (per es. cisti del polso)
Osteotomie correttive (segmenti scheletrici maggiori/deformità primitive e secondarie)	Interventi su parti molli
Ricostruzioni capsulo-legamentose (artroscopiche e aperte)	Esostosectomie
Ricostruzioni tendinee (artroscopiche e aperte)	Svuotamento di raccolte
Resezioni e ricostruzioni oncologiche	Neurolisi (per es. tunnel carpale)
Artroplastiche biologiche	Piccole biopsie
Artrodesi	
Disarticolazioni/amputazioni (segmenti scheletrici maggiori)	
Pseudoartrosi	
Osteomieliti	
Chirurgia traumatologica maggiore	Chirurgia traumatologica minore
Politraumatizzato	Fratture diafisarie chiuse
Polifratturato	Fratture articolari composte
Fratture del bacino	Fratture di piccoli segmenti scheletrici
Fratture dell'acetabolo	Lesioni tendinee
Fratture ad alta energia	
Fratture diafisarie femorali	
Fratture vertebrali	
Fratture articolari di grandi segmenti	



Tabella 1.b. Fattori di rischio individuali da considerare in ortopedia minore per una profilassi farmacologica del TEV^{16,17,18}

Fattori associati a un moderato rischio di TEV	Fattori associati a un alto rischio di TEV
Impedimento a una normale deambulazione	Storia di TEV personale o familiare (in familiari di primo grado)
Età (>60-70 anni)	Trombofilia maggiore (difetto di Antitrombina III, Proteina C, Proteina S, omozigosi FV Leiden e Mutazione G20210A o doppia eterozigosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi)
Terapia estro-progestinica o ormonale sostitutiva (in corso o entro 1 mese dalla sospensione)	Neoplasia in fase attiva
Gravidanza o puerperio (6 settimane dopo il parto)	Obesità (BMI >30 Kg m ⁻²)
Recente infarto al miocardio acuto o ictus	Allettamento prolungato (>3 giorni)
Scompenso cardiaco cronico	
Insufficienza respiratoria cronica	
Malattie infiammatorie croniche intestinali	
Sepsi o infezioni gravi	
Varici importanti	
Sindrome nefrosica	

Tabella 1.c. Fattori di rischio emorragico in pazienti sottoposti a intervento chirurgico ortopedico^{16,18}

Fattori di rischio individuali
Sanguinamento in atto
Coagulopatie congenite non trattate (emofilia e malattia di Willebrand grave)
Anamnesi familiare o personale di emorragie maggiori
Coagulopatie acquisite (per es. una insufficienza epatica con alterazioni dei test coagulativi e/o della conta piastrinica)
INR >1,5 o APTT >1,5 (salvo presenza di anticorpi antifosfolipidi in assenza di storia emorragica)
Piastrinopenia (<50.000/ μ L)
Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min)
Metastasi cerebrali o angiomi cerebrali a rischio di sanguinamento (riscontrati con angio-TC o RM)
Ictus emorragico o ictus ischemico recente (24 ore)
Emorragie gastriche e/o genito-urinarie o oculari nei 14 giorni precedenti
Uso di farmaci attivi sull'emostasi (per es. antiaggreganti, antinfiammatori)
Iperensione arteriosa di III grado (230/120 mmHg)
Endocardite infettiva acuta (ad eccezione di quelle relative a protesi meccaniche)
Fattori correlati alla tipologia di intervento
Emorragia difficile da controllare nel corso dell'intervento o anamnesi di precedente episodio emorragico durante precedenti interventi chirurgici
Dissezione chirurgica estesa
Revisione chirurgica



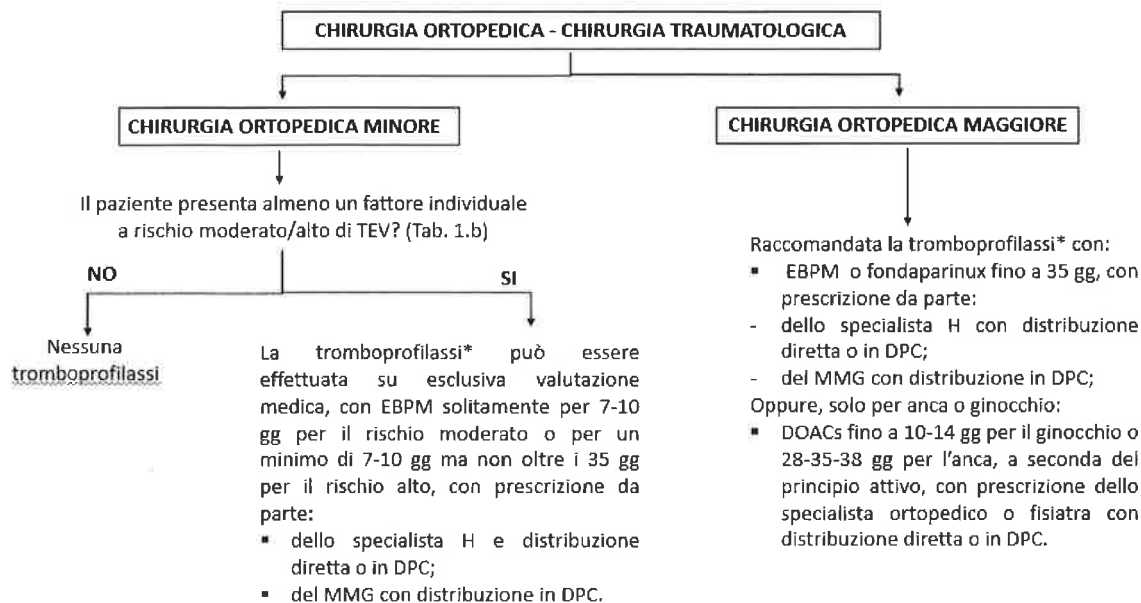
Tabella 1.d. Dosaggi e durata della terapia nella profilassi del TEV in chirurgia ortopedica

Medicinale	Profilassi TEV in chirurgia ortopedica (rischio moderato)	Durata	Profilassi TEV in chirurgia ortopedica (rischio alto)	Durata
Bemiparina (Ivor [®])	non indicata		3.500 UI/die	fino a 35 gg
Enoxaparina (Clexane [®] , Clexane T [®] , Inhixa [®] , Ghemaxan [®] , Rovinadil [®] , Enoxaparina Rovi)	2.000 UI/die	7-10 gg (fino a mobilizzazione)	4.000 UI/die	fino a 35 gg
Nadroparina (Seledic [®] , Seleparina [®] , Fraxiparina [®] , Fraxodi [®])	in base al peso corporeo	almeno 10 gg (fino a mobilizzazione)	in base al peso corporeo	fino a 35 gg
Parnaparina (Fluxum [®])	non indicata		4250 UI/die	fino a 35 gg
Fondaparinux (Arixtra [®])	non indicata		2,5 mg/die o 1,5 mg/die ^[2]	fino a 35 gg
Dabigatran (Pradaxa [®])	non indicato		110 mg/bid ^{[1][3]} o 75 mg/bid ^{[1][2]}	CPG: 10 gg CPA: 28-35 gg ^[4]
Rivaroxaban (Xarelto [®])	non indicato		10 mg/die	CPG: 14 gg CPA: 35 gg ^[4]
Apixaban (Eliquis [®])	non indicato		2,5 mg/bid ^[1]	CPG: 10-14 gg CPA: 32-38 gg ^[4]
Edoxaban (Lixiana [®])	non indicato			
Warfarin (Coumadin [®])	non è indicato per un impiego routinario a causa sia della sua minore efficacia rispetto alle eparine che alla difficoltà di gestione e monitoraggio			
Eparine non frazionate (ENF)	5.000 U.I. x 2-3/die			

[1] bid = somministrazione due volte al giorno (ogni 12 ore); [2] Dosaggio da utilizzare nel caso di insufficienza renale moderata. Il trattamento non è invece raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (per i valori di riferimento v. schede tecniche); [3] Prevista "dose di carico" (v. scheda tecnica); [4] CPG = chirurgia protesica del ginocchio; CPA = chirurgia protesica dell'anca.



Algoritmo 1.a. Paziente sottoposto a chirurgia ortopedica/traumatologica



* In tutti i pazienti che necessitano di tromboprofilassi farmacologica, la valutazione del rischio trombotico deve essere accompagnata alla valutazione del rischio emorragico; qualora non sia possibile somministrare una profilassi farmacologica, deve essere applicata la profilassi meccanica.

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

Gli studi disponibili sulla profilassi del TEV nel paziente sottoposto a chirurgia ortopedica sono prevalentemente riferiti alla chirurgia maggiore. Di seguito i principali risultati di efficacia e sicurezza.

- Il trattamento per 5-7 settimane con EBPM in pazienti sottoposti ad interventi di artroplastica di anca o ginocchio o ad intervento a seguito di frattura del femore è risultato correlato ad un'incidenza inferiore di eventi di TEV totali (sintomatico e asintomatico) rispetto al placebo (OR 0,39, IC 95% 0,28-0,56; p<0,001), mentre non sono state riscontrate differenze in termini di sanguinamenti maggiori (OR 0,59, IC 95% 0,14-2,46; p=0,47) e mortalità per ogni causa (OR 1,01, IC 95% 0,31-3,26; p=0,99). Le EBPM sono risultate più efficaci dell'ENF in termini di riduzione del rischio relativo di TVP asintomatico del 20% (RR 0,80, IC 95% 0,73-0,88). Il trattamento con EBPM è stato associato ad una frequenza inferiore di sanguinamenti maggiori rispetto alle ENF (RR 0,59, IC 95% 0,34-1,01)^{19,20}.

- Fondaparinux ha mostrato una riduzione statisticamente significativa del rischio di TEV sintomatico e asintomatico rispetto al placebo (RR 0,24, IC 95% 0,15-0,38)²¹. Il trattamento con fondaparinux 2,5 mg/die per una durata di 5-9 giorni confrontato con enoxaparina 40 mg/die in 2 RCT^{22,23} condotti in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica per frattura del femore o per protesi d'anca, ha evidenziato una significativa riduzione degli eventi di TEV documentati diagnosticamente. Medesimi risultati sono stati riportati in una recente metanalisi che ha incluso però degli studi di confronto anche verso il dosaggio inferiore di enoxaparina (30 mg/bid), non registrato in Europa (RR 0,53, IC 95% 0,45-0,63; p<0,001). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra i due gruppi nella frequenza di sanguinamenti maggiori (RR 1,64, IC 95% 0,24-11,3; p=0,62)²⁴.

- Per i DOAC, le evidenze nella prevenzione di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio sono disponibili per apixaban, dabigatran e rivaroxaban e derivano dal confronto diretto con enoxaparina ai dosaggi di 40 mg/die o 30 mg/bid. Il TEV era definito come la presenza di un evento di TVP o EP confermato attraverso procedure diagnostiche.

Il trattamento con apixaban 2,5 mg/bid per 10-35 giorni, confrontato con enoxaparina 40 mg/die in 2 RCT^{25,26}, ha evidenziato una riduzione del tasso di TEV, risultato confermato da una metanalisi di 4 studi che ha incluso anche 2 studi vs enoxaparina 30 mg/bid (RR 0,71, IC 95% 0,52-0,96; p=0,026)^{24,27}. Il tasso di sanguinamenti maggiori è risultato sovrapponibile tra i due gruppi (RR 0,85, IC 95% 0,53-1,34; p=0,48).

Dabigatran 150 mg o 220 mg/die somministrato per 6-35 giorni valutato in 3 RCT^{28,29,30} non ha mostrato differenze statisticamente significative rispetto ad enoxaparina 40 mg/die in termini di riduzione del tasso di eventi di TEV, dato concorde a quanto riportato da una recente metanalisi che ha incluso anche uno studio di confronto vs enoxaparina 30 mg/die (RR 1,19, IC 95% 0,98-1,44; p=0,072 e RR 1,04, IC 95% 0,87-1,24; p=0,68). Nessuna differenza



statisticamente significativa è stata riscontrata per i sanguinamenti maggiori (RR 0,78, IC 95% 0,48-1,27; RR 1,19, IC 95% 0,80-1,77; $p=0,40$)²⁴.

La terapia con rivaroxaban 10 mg/die per una durata di 5-39 giorni è stato confrontato con enoxaparina 40 mg/die in 3 RCT^{31,32,33} risultando associata ad una riduzione nell'incidenza di TEV. Anche questo dato è stato confermato da una recente metanalisi che ha incluso però anche uno studio di confronto vs enoxaparina 30 mg/bid (RR 0,55, IC 95% 0,46-0,66; $p<0,001$). Non è stata riscontrata differenza tra i due gruppi sull'incidenza di sanguinamenti maggiori (RR 1,88, IC 95% 0,67-5,29; $p=0,23$)²⁴.

Meno studiati sono invece gli effetti della profilassi nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica minore e nei pazienti ortopedici non chirurgici con lesioni traumatiche. La qualità degli studi inclusi nelle metanalisi riportate in questo commento, e di seguito citate, è molto bassa a causa dell'elevato risk of bias dovuto a mancanza di cecità e, in alcuni casi, all'esclusione dall'analisi di efficacia di pazienti senza averne dichiarato il motivo.

Per gli interventi eseguiti in artroscopia del ginocchio, l'impiego di EBPM è controverso. In generale, in una metanalisi del 2014, l'impiego sembra essere associato ad un tasso inferiore di eventi di TVP rispetto all'assenza di profilassi³⁴, tuttavia una recente metanalisi della Cochrane che ha incluso 5 RCT condotti in 1.942 pazienti ha concluso che l'utilizzo delle EBPM sembra evidenziare una riduzione del rischio relativo di eventi tromboembolici rilevati attraverso procedure diagnostiche (RR 0,14, IC95% 0,03 0,61), mentre il beneficio nell'utilizzo nella prevenzione dell'EP (RR 1,81, 95%CI 0,49 6,65) e di TVP sintomatiche (RR 0,61 95%CI 0,18 – 2,03) rimane ancora da chiarire³⁵.

In generale, non può essere considerato un impiego routinario delle EBPM nella profilassi della TVP, soprattutto per i pazienti senza rischi aggiuntivi³⁶.



Quesito 2: Come viene valutato il rischio tromboembolico nel paziente non chirurgico con lesione traumatica dell'arto inferiore?

Raccomandazioni

2.1 Nei pazienti con immobilizzazione degli arti inferiori si raccomanda la valutazione del rischio tromboembolico mediante l'algoritmo predittivo denominato L-TRiP (cast) score.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: A

2.2 Nei pazienti con lesioni isolate a livello della parte inferiore della gamba che richiedono l'immobilizzazione dell'arto, non è suggerita alcuna profilassi farmacologica; tuttavia può essere considerata nei pazienti ad alto rischio.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

2.3 Prevista la compilazione della corrispondente scheda di valutazione del rischio tromboembolico (Allegato 2)

Commento

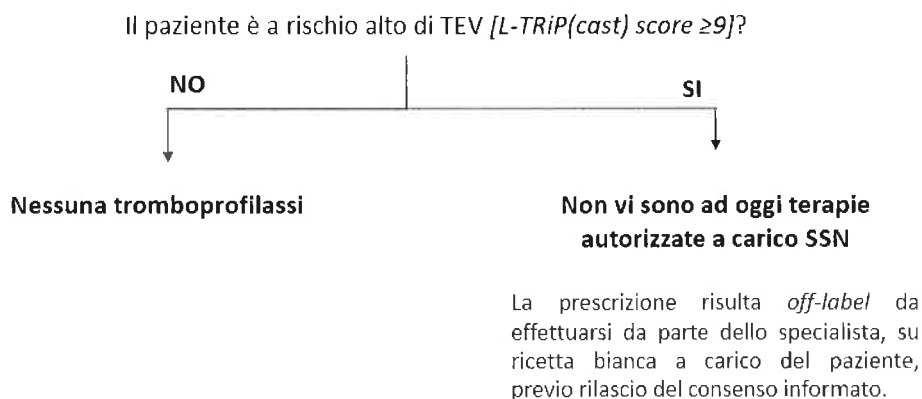
Nel paziente non chirurgico con lesione traumatica agli arti inferiori che richiede l'immobilizzazione (tutore) o la gessatura dell'arto, la tromboprofilassi non è consigliata¹⁷, tuttavia, può essere presa in considerazione, in singoli pazienti, ad alto rischio di TEV (per es. anamnesi per malattia tromboembolica, familiarità di primo grado per TEV, trattamento concomitante con chemioterapia oncologica)^{37, 38}.

In questa categoria di pazienti il rischio di TEV può essere valutato attraverso L-TRiP(cast) score (*Leiden-Thrombosis Risk Prediction for patients with cast immobilization score*)^{39,40}. Il modello, realizzato sulla base di un vasto studio caso-controllo condotto su circa 10.500 soggetti con gessatura, ha identificato una serie di variabili predittive, correlate ad un aumentato rischio di TEV. Sono da considerare a rischio alto di TEV i pazienti con un punteggio complessivo ≥ 9 e basso quelli con punteggio < 9 (Tabella 2.a).

Per la valutazione del rischio emorragico non avendo strumenti specifici si ritiene utile la valutazione dei fattori elencati in Tabella 1.c al quesito 1.

Il Gruppo di lavoro ha ritenuto importante elaborare una scheda ad hoc, basata su L-TRiP score, che consenta un'appropriate valutazione del rischio TEV in questa tipologia di pazienti. Nella scheda per la prescrizione degli anticoagulanti è stato riportato adeguato riferimento all'applicazione della Legge 94/98.

Algoritmo 2a Paziente non chirurgico con lesione traumatica distale (ad es. gessato o con tutore)





Quesito 3: Come viene valutato il rischio tromboembolico in un paziente da sottoporre a chirurgia generale e qual è lo schema di profilassi?

Raccomandazioni

3.1 Nel paziente sottoposto a chirurgia generale, il *Caprini Risk Assessment Model-CRAM* rappresenta lo strumento per la valutazione del rischio di TEV che, accompagnato alla valutazione del rischio di sanguinamento, si rende necessario ai fini di una selezione accurata del paziente da trattare farmacologicamente.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

3.2 Nel paziente sottoposto a chirurgia generale con rischio di TEV moderato-alto (e basso rischio emorragico) si raccomanda la profilassi farmacologica a base di EBPM o ENF o fondaparinux fino a 10 giorni, quest'ultimo da impiegare solo per i pazienti ad alto rischio.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

3.3 Nel paziente oncologico sottoposto a un intervento di chirurgia addominale/pelvica per neoplasia, si raccomanda una profilassi con EBPM o fondaparinux fino a 4 settimane.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

3.4 La profilassi con EBPM o fondaparinux fino a 4 settimane può essere considerata anche nel paziente sottoposto a chirurgia oncologica non addominale/pelvica con rischi aggiuntivi di TEV.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: A

3.5. Prevista la compilazione della corrispondente scheda di valutazione del rischio tromboembolico (Allegato 3)

Commento

La creazione di un modello decisionale di profilassi del TEV nel paziente chirurgico, come raccomandato dall'ACCP in CHEST 2012⁴¹, richiede sia la corretta stratificazione del rischio tromboembolico individuale che la valutazione di quello emorragico.

La stratificazione del rischio TEV nasce primariamente dalla identificazione dei fattori di rischio tromboembolico che, a partire da Virchow, sono drammaticamente aumentati col tempo⁴²

Vari modelli di valutazione si sono sin qui sviluppati, ma quello di Caprini del 2005⁴³ (con i successivi adeguamenti), è stato validato dall'analisi di *Bahl su Annals of Surgery* nel 2010⁴⁴. Il Caprini score è stato inoltre riconosciuto e già rimodulato dall'ACCP nel 2012⁴¹ insieme ad un altro modello di stratificazione del rischio, il Rogers score (non validato)⁴⁵ e integrato con la valutazione del rischio emorragico per la definizione del trattamento profilattico.

Nonostante la validazione del modello di Caprini, Bahl stesso riporta alcuni limiti dello studio tra i quali segnaliamo la necessità di uno studio multicentrico per creare e validare uno scoring system prospettico individuale per i pazienti chirurgici.

Il Gruppo di lavoro, pur ispirandosi e riconoscendo la validità del modello di Caprini, ha voluto aderire ad un modello di valutazione del rischio tromboembolico per il paziente chirurgico adottando ed adattando quello già in uso presso alcune aziende venete ed in altre regioni. Tale modello segue le indicazioni fornite dall'ACCP del 2012 e dal NICE 2015⁴⁶ e si articola in modo tale che possa essere facilmente:

- utilizzabile anche dalle altre discipline chirurgiche (introducendo specifici fattori di rischio),
- aggiornabile all'introduzione di nuove tecnologie e tecniche (es. laparoscopica o robotica),
- compreso, compilato e applicato nella pratica clinica dagli specialisti medici e dal comparto,
- fruibile per eventuali ulteriori analisi scientifiche.

In tale modello, i fattori di rischio (estratti in gran parte dalle analisi di Di Minno⁴⁷, Anderson⁴⁸, Samama^{49,77}



e da ACCP 2012⁴¹) sono distribuiti per classi di rischio, cui viene assegnato un valore numerico raggruppati in tre sezioni:

- età;
- fattori individuali, comuni per ogni disciplina chirurgica;
- fattori specifici, legati al tipo di procedura diagnostica, terapeutica o al tipo di intervento chirurgico.

Gli interventi chirurgici si distribuiscono nelle varie classi di rischio in base alla sede dell'intervento, all'organo bersaglio, alla complessità della procedura chirurgica, al tipo di approccio chirurgico (es. open, laparoscopico, robotico) e alla durata dell'intervento.

La somma dei vari valori numerici, assegnati alla classe dei fattori identificati, consente di stratificare individualmente il livello di rischio tromboembolico per ciascun paziente:

- rischio basso: score 0
- rischio moderato: score 0,5-1
- rischio alto: score 1,5-2,5
- rischio molto alto: score ≥ 3

Seguendo l'algoritmo proposto dal modello adottato (**Algoritmo 3.a**), il livello di rischio TEV così ottenuto conduce alla prescrizione più corretta e selettiva del tipo di profilassi (**Tabella 3.c**), previa valutazione del rischio emorragico (sezione Scheda valutazione del rischio – Allegato 3 Valutazione del rischio emorragico), secondo le indicazioni ACCP 2012⁵⁰

La presenza di un fattore di rischio emorragico non rappresenta necessariamente una controindicazione alla profilassi farmacologica. Tuttavia, il riscontro di un rischio emorragico alto può necessitare la valutazione multidisciplinare per l'utilizzo della profilassi meccanica nel perioperatorio.

La profilassi meccanica può prevedere l'uso di calze elastiche a compressione graduale (CECG) o della compressione pneumatica intermittente (CPI).

Attualmente, sebbene l'uso di CECG sia ancora consigliato dal NICE 2019⁵¹, lo studio condotto da Shalhoub J et al. su 1858 pazienti conclude che nei pazienti sottoposti a chirurgia in elezione con rischio tromboembolico moderato/alto, la somministrazione della sola EBPM non sia significativamente inferiore alla combinazione tromboprofilassi farmacologica e calze a compressione graduale ($P < 0,001$)⁵². L'ACCP 2012 raccomanda la profilassi meccanica con compressione pneumatica intermittente principalmente nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento. Le linee guida non pongono raccomandazioni in favore o contro specifici dispositivi⁵³.

Ricordiamo che, nel paziente oncologico, le linee guida raccomandano una profilassi fino a 10 giorni con EBPM o ENF o fondaparinux nei pazienti sottoposti a chirurgia neoplastica. Il trattamento deve essere protratto a 4 settimane nei pazienti sottoposti a chirurgia addominale o pelvica ad alto rischio di TEV (laparotomia o laparoscopia o toracotomia della durata di oltre 30 minuti).^{54,55}

Nonostante vi siano linee guida internazionali discordanti riguardo le raccomandazioni per la profilassi antitrombotica in chirurgia laparoscopica⁵⁶, la "Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons" raccomanda lo stesso regime profilattico antitrombotico per interventi equivalenti in chirurgia "aperta" e laparoscopica.⁵⁷

La stessa "Antithrombotic Conference of the American College of Chest Physicians" raccomanda di calibrare la profilassi antitrombotica sulla durata dell'intervento chirurgico, sulla presenza di fattori di rischio addizionali oltre che sul tipo di approccio chirurgico.⁵⁸

Lo studio di Vedovati et al, analizzando l'incidenza di TEV in 225 pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica per cancro del colon-retto, ha indicato la profilassi con EBPM estesa a 4 settimane come il regime profilattico ottimale per tale categoria di pazienti rispetto al trattamento per una settimana ($P=0,001$), con incidenza di TEV a 3 mesi dello 0,9% rispetto a 9,7%.^{59, 60}

Studi ulteriori dovranno tuttavia stabilire se questo sia il regime ottimale di profilassi anche dopo interventi effettuati con tecniche mini-invasive (laparoscopia o chirurgia robotica) e se i farmaci anticoagulanti orali potranno sostituire l'eparina nella profilassi estesa.



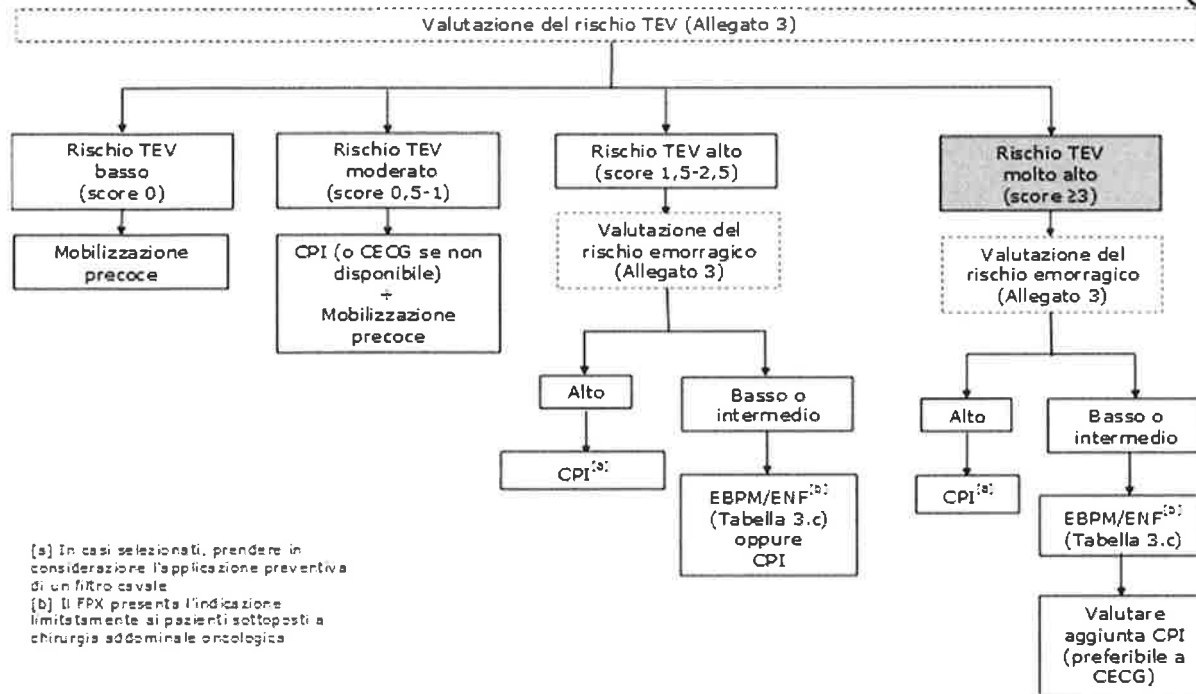
Tabella 3.c. Dosaggi e durata della terapia nella profilassi del TEV in chirurgia generale

[1] nel caso di insufficienza renale moderata (GFR 30-59 mL/min/m²). Non raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR < 30 mL/min/m²). * La durata deve essere estesa fino a 4 settimane per tutti gli interventi di chirurgia oncologica addominale o pelvica e potrebbe essere estesa in pazienti sottoposti ad altra chirurgia oncologica con rischi aggiuntivi di TEV.

Medicinale	Pazienti a rischio moderato di TVP Dose/die	Durata	Pazienti a rischio alto di TVP Dose/die	Durata
Bemiparina (Ivor [®])	2.500 UI	fino a 10 gg	non indicata	/
Enoxaparina (Clexane [®] , Clexane T [®] , Inhixa [®] , Ghemaxan [®] , Rovinadil [®] , Enoxaparina Rovi)	2.000 UI	fino a 10 gg	4.000 UI	fino a 10 gg*
Nadroparina calcica (Fraxiparina [®] , Seleparina [®])	2.850 UI			
Parnaparina sodica (Fluxum [®])	3.200 UI			
Fondaparinux sodico (Arixtra [®])	non indicato	/	2,5 mg o 1,5 mg ^[1]	fino a 10 gg (indicato solo in chirurgia addominale)
Eparina non frazionata	5.000 U.I. x 2-3/die			
Dabigatran (Pradaxa [®])	non indicato			
Rivaroxaban (Xarelto [®])	non indicato			
Apixaban (Eliquis [®])	non indicato			
Edoxaban (Lixiana [®])	non indicato			



Algoritmo 3.a Paziente sottoposto a chirurgia generale



Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

Per i pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non ortopedica, le terapie farmacologiche disponibili sono le EBPM, l'ENF e il fondaparinux. Quest'ultimo presenta evidenze solamente in chirurgia addominale ed è risultato efficace nel paziente oncologico ad alto rischio di TEV. I dati di letteratura evidenziano che:

- in chirurgia generale (8 studi randomizzati, 5.520 pazienti), il trattamento a base di EBPM è associato ad una riduzione statisticamente significativa del rischio di TVP asintomatico rispetto al placebo o all'assenza di profilassi (RR 0,28, IC 95% 0,14-0,54; p<0,001), EP e TEV sintomatici (rispettivamente RR 0,25, IC 95% 0,08-0,79; p=0,018 e RR 0,29, IC 95% 0,11-0,73; p=0,009), con aumento di incidenza dei sanguinamenti maggiori (RR 2,03, IC 95% 1,37-3,01; p<0,001)⁶¹. Nel confronto con l'ENF (51 studi randomizzati, 48.624 pazienti), le EBPM sono risultate superiori in termini di riduzione del TEV sintomatico (RR 0,71, IC 95% 0,51-0,99; p=0,049), mentre non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella riduzione del rischio di TVP asintomatico (RR 0,90, IC 95% 0,79-1,02; p=0,10), EP sintomatica (RR 0,88, IC 95% 0,64-1,20; p=0,41) e sanguinamenti maggiori (RR 0,89, IC 95% 0,75-1,05; p=0,16).

- Fondaparinux (2,5 mg/die) rispetto a dalteparina (5.000 UI/die) ha dimostrato su 2.858 pazienti sottoposti a chirurgia addominale e considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche un'incidenza di TEV (TVP asintomatica o documentata tramite venografia bilaterale ed EP) del 4,6% vs 6,1% (RRR 24,6%, IC 95% -9,0-47,9, p=0,144). Il 67,9% dei pazienti randomizzati (n=1.941) in questo studio era stato operato per neoplasia: in questo sottogruppo, fondaparinux ha ridotto in misura statisticamente significativa l'incidenza di TEV rispetto a dalteparina (4,7% vs 7,7%; RRR 38,6%, IC 95% 6,7-59,7; p=0,02). Il profilo di tollerabilità è risultato paragonabile⁶².

- Una metanalisi che ha incluso 7 studi (3 RCT e 4 studi osservazionali) per un totale di 4.807 pazienti adulti sottoposti ad intervento di chirurgia oncologica (addominale e pelvica) ha evidenziato che la profilassi prolungata con EBPM (2-6 settimane) ha ridotto in modo significativo gli eventi di TEV totale (2,6% vs 5,6%; RR 0,44, IC 95% 0,28-0,70; p=0,0005) e l'incidenza di TVP prossimale (1,4% vs 2,8%; RR 0,46, IC 95% 0,23-0,91; p=0,03) rispetto alla durata convenzionale della terapia (≤ 2 settimane). Non sono invece state riportate differenze significative tra i due gruppi in termini di EP sintomatica (0,8% vs 1,3%; RR 0,56, IC 95% 0,23-1,40; p=nd), sanguinamenti maggiori (1,8% vs 1,0%; RR 1,19, IC 95% 0,47-2,97; p=0,71) e mortalità per ogni causa (4,2% vs 3,6%; RR 0,79, IC 95% 0,74-1,33; p=nd)⁶³. Tali risultati sono stati confermati da una recente metanalisi che ha incluso 7 RCT per un totale di 1.728 pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia addominale o pelvica, sia oncologica che non, che ha indagato l'incidenza di eventi tromboembolici tra i pazienti sottoposti a profilassi prolungata con EBPM post-dimissione (≥ 14 giorni) rispetto alla sola profilassi in regime di ricovero seguita da placebo o da nessun trattamento: l'incidenza di eventi tromboembolici è risultata significativamente meno frequente nel gruppo di pazienti sottoposto a profilassi (5,3% vs 13,2%; OR 0,38, 95% CI 0,26-0,54, p<0,00001), senza sostanziali differenze in termini di sanguinamenti (3,4% vs 2,8% nel gruppo di controllo; OR 1,1, 95% CI 0,67-1,81) o mortalità⁶⁴.



Quesito 4: Come viene valutato il rischio tromboembolico ed emorragico nel paziente medico, non chirurgico, e qual è lo schema di profilassi?

Raccomandazioni

4.1 Nel paziente medico si raccomanda l'impiego del *Padua Prediction Score (PPS)* e dell'*IMPROVE Bleeding Risk score* per la stratificazione, rispettivamente, del rischio di TEV ed emorragico.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

4.2 Nel paziente medico in regime di ricovero a causa di patologia acuta (quale, ad esempio, insufficienza cardiaca o respiratoria, disturbi reumatici, malattie infiammatorie croniche intestinali), ad alto rischio di TEV ($PPS \geq 4$) e basso rischio emorragico ($IMPROVE < 7$), si raccomanda la tromboprofilassi con EBPM o ENF o fondaparinux fino a un massimo di 14 giorni.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

4.3 Nel paziente medico ricoverato a causa di patologia acuta (quale, ad esempio, insufficienza cardiaca o respiratoria, disturbi reumatici, malattie infiammatorie croniche intestinali), ad alto rischio di TEV ($PPS > 4$) ed alto rischio emorragico ($IMPROVE \geq 7$) o con sanguinamento in atto, si suggerisce l'impiego di tromboprofilassi meccanica con compressione pneumatica intermittente oppure, se non presente, calze elastiche a compressione graduata (*antitrombo*).

Livello di prova: II

Forza della raccomandazione: C

4.3 Nel paziente cronicamente allettato a domicilio o presso i Centri Servizi di assistenza agli anziani:

a. non praticare un uso routinario della profilassi antitrombotica;

b. in caso di insorgenza di patologia acuta, seguire quanto indicato al punto 4.1 e 4.2

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: A

4.4 Prevista la compilazione della corrispondente scheda di valutazione del rischio tromboembolico (Allegato 4)

Commento

Paziente medico, non chirurgico: le linee guida dell'American College of Chest Physicians⁶⁵ includono nel paziente medico: i) il paziente in regime di ricovero a causa di malattia acuta; ii) il paziente in terapia intensiva; iii) i soggetti immobilizzati cronici; iv) il paziente oncologico ambulatoriale; v) il paziente oncologico con catetere venoso centrale; vi) i casi di trombofilia maggiore (difetto di Antitrombina Proteina C, Proteina S, omozigosi FV Leiden e Mutazione G20210A o doppia eterozigosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi); vii) i viaggiatori a lunga distanza.

La stratificazione del rischio di TEV può essere effettuata attraverso il "*Padua Prediction Score (PPS)*" (**Tabella 4.a**), strutturato e validato in Italia e composto da 11 fattori di rischio⁶⁶. Permette di classificare il rischio individuale di TEV in alto ($PPS \geq 4$) o basso ($PPS < 4$).

Il PPS non è stato strutturato sulla popolazione cronicamente allettata in RSA o altre tipologie di lungodegenze, ma la presenza di similitudini ai pazienti ricoverati in reparti internistici fanno sì che il Gruppo di Lavoro abbia ritenuto di estendere il PPS anche a questa tipologia di popolazione qualora insorga una patologia acuta; si consideri che il solo allettamento, non rappresenta, da solo, un'indicazione alla profilassi.

Relativamente alla valutazione del rischio emorragico, le linee guida indicano l'impiego dell'"*IMPROVE Bleeding Risk Assessment Score*" (**Tabella 4.b**)^{65,50,67,68}. Permette di classificare i pazienti ad alto rischio emorragico (≥ 7) o basso (< 7).

Si riporta l'**Algoritmo 4.a** per la scelta terapeutica e la **Tabella 4.c** con i dosaggi e durate della terapia desunte dalla scheda tecnica per la profilassi nel paziente internistico.



Nel paziente con patologia neurologica acuta si suggerisce di soppesare il rischio tromboembolico ed emorragico all'ingresso e durante il periodo di degenza. In questi soggetti, l'eventuale estensione della profilassi farmacologica oltre le due settimane, va valutata attentamente in pazienti a basso rischio emorragico, ed in presenza di fattori di rischio TEV persistenti. In ogni caso la terapia farmacologica non può essere continuativa e l'eventuale prolungamento oltre i 28 giorni, non è raccomandato.

In pazienti selezionati con alto rischio emorragico, va valutato l'utilizzo di dispositivi a compressione pneumatica intermittente^{69, 70}.

Si rinvia al Quesito 6 per il paziente oncologico ambulatoriale e le pazienti gravide con trombofilia maggiore (difetto di Antitrombina, Proteina C, Proteina S, omozigosi FV Leiden o Mutazione G20210A o doppia eterozigosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi).

Si precisa inoltre che non sarà trattato:

- il paziente oncologico con catetere venoso centrale in quanto le più recenti linee guida non raccomandano per questi pazienti una profilassi generalizzata^{65,71} (decisione dovuta al fatto che negli ultimi decenni il rischio di TEV in questi pazienti pare essersi ridotto^{72,73} prevalentemente per la disponibilità di nuove tipologie di cateteri e il miglioramento delle tecniche di inserimento⁷¹, anche se l'impiego di antitrombotici in questo setting è in realtà a tutt'oggi molto dibattuto);
- il paziente con trombofilia maggiore (difetto di Antitrombina, Proteina C, Proteina S, omozigosi FV Leiden o Mutazione G20210A o doppia eterozigosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi) asintomatica in quanto non esistono studi di letteratura a supporto dell'impiego.

Tabella 4.a. Padua Prediction Score - PPS⁶⁶

Fattori di rischio	Punteggio
Cancro attivo*	3
Pregresso TEV (con l'esclusione della trombosi venosa superficiale)	3
Mobilità ridotta**	3
Trombofilia maggiore***	3
Trauma e/o chirurgia recente (≤ 1 mese)	2
Età ≥ 70 anni	1
Insufficienza cardiaca e/o respiratoria	1
Infarto miocardico acuto o ictus cerebrale ischemico	1
Infezione acuta e/o malattia reumatologica	1
Obesità (BMI ≥ 30 Kg/m ²)	1
Terapia ormonale in corso	1
<p>* metastasi locali o distanti e/o chemioterapia o radioterapia effettuata negli ultimi 6 mesi ** immobilizzazione a letto o possibilità di accedere solo al bagno (sia per limitazioni dovute alla patologia che per ordine medico) per almeno 3 giorni *** portatori di difetto di antitrombina, Proteina C, Proteina S, FV Leiden, mutazione G20210A della protrombina, sindrome da anticorpi antifosfolipidi</p> <p>Punteggio complessivo: - Punteggio<4: basso rischio di TEV - Punteggio≥4: alto rischio di TEV</p>	



Tabella 4.b. IMPROVE integrata con Bleeding Risk Assessment Score^{41,50,68}

Fattori di rischio	Punteggio
Insufficienza renale moderata (GFR 30-59 mL/min/m ²)	1,0
Sesso maschile	1,0
Età 40-84 anni (vs < 40 anni)	1,5
Cancro attivo	2,0
Malattia reumatologica	2,0
Catetere venoso centrale	2,0
Ricovero in unità di terapia intensiva /area critica	2,5
Insufficienza renale severa (GFR <30 ml/min/m ²)	2,5
Insufficienza epatica (INR > 1,5)	2,5
Età ≥ 85 anni (vs < 40 anni)	3,5
Conta piastrinica < 50 X 10 ⁹ /L	4
Emorragia recente (entro 3 mesi)	4,0
Ulcera gastroduodenale in fase attiva	4,5
Punteggio complessivo: ≥ 7 punti = pazienti ad aumentato rischio di sanguinamenti	

Tabella 4.c. Dosaggi e durata della terapia nella profilassi del TEV nel paziente medico, non chirurgico

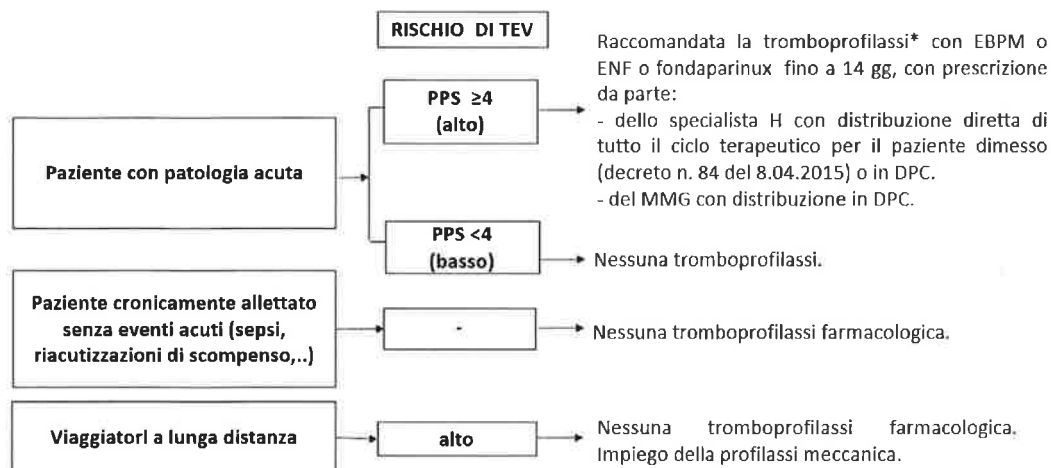
Principio attivo	Pazienti a alto rischio di TEV (dose/die)	Durata (giorni) ^[a]
Enoxaparina (Clexane®, Inhixa®, Enoxaparina Rovi®, Ghemaxan®)	4.000 UI	7-14 gg
Parnaparina (Fluxum®)	4.250 UI	7- 14 gg
Fondaparinux (Arixtra®)	2,5 o 1,5 mg ^[b]	
Eparina non frazionata	5000 UI x 2-3/die	7-14 gg

[a] In casi selezionati di prolungamento dell'immobilizzazione la profilassi potrà essere estesa oltre i 14 giorni. In ogni caso la terapia farmacologica non può essere continuativa e l'eventuale prolungamento oltre i 28 giorni, non è raccomandato. In pazienti selezionati con alto rischio emorragico, va valutato l'utilizzo di dispositivi a compressione pneumatica intermittente. In questi casi la prescrizione dovrà attenersi a quanto previsto dalla normativa vigente in tema di uso off-label dei medicinali (Legge 94/98).

[b] Fondaparinux 1,5 mg nel caso di insufficienza renale moderata (clearance creatinina 20-50 ml/min). Non raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance creatinina <20 ml/min).



Algoritmo 4.a. Paziente medico.



PPS = Padua Prediction Score

*in tutti i pazienti che necessitano di tromboprofilassi farmacologica, la valutazione del rischio trombotico deve essere accompagnata alla valutazione del rischio emorragico; qualora non sia possibile somministrare una profilassi farmacologica, deve essere applicata la profilassi meccanica.

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

Per i pazienti medici, le terapie farmacologiche disponibili sono le EBPM, l'ENF e il fondaparinux. Di seguito i principali dati di efficacia e sicurezza.

- Una metanalisi⁷⁴ che ha incluso 16 RCT per un totale di 34.369 pazienti adulti in regime di ricovero a causa di insufficienza cardiaca o respiratoria, tumore, infezione acuta, episodio di malattia infiammatoria intestinale o disturbo reumatico, ha evidenziato che EBPM (enoxaparina, nadroparina, dalteparina) e ENF, se confrontate con placebo o nessun trattamento profilattico (10 RCT), riducono significativamente la probabilità di TVP asintomatica e sintomatica (OR 0,41, IC 95% 0,25-0,67; p=0,0004); non sono state dimostrate differenze significative tra i gruppi nell'analisi della riduzione di EP non fatale sintomatica (OR 0,46, IC 95% 0,20-1,07; p=0,07), EP fatale (OR 0,71, IC 95% 0,43-1,15; p=0,16) e la loro combinazione (OR 0,66, IC 95% 0,43-1,02; p=0,06). Le eparine sono state associate ad un aumento dei sanguinamenti maggiori (OR 1,65, IC 95% 1,01-2,71; p=0,05) e minori (OR 1,61, IC 95% 1,25-2,08; p=0,0002); il loro impiego non ha inoltre dimostrato alcun effetto in termini di rischio di trombocitopenia (OR 1,05, IC 95% 0,64-1,74; p=0,85) e sulla mortalità per qualsiasi causa (OR 0,97 IC 95% 0,87-1,08; p=0,57).

- Negli studi di confronto vs ENF (6 RCT), le EBPM hanno dimostrato una maggior efficacia in termini di riduzione del rischio di TVP asintomatica e sintomatica (OR 0,77, IC 95% 0,62-0,96; p=0,02), anche se risultano associate ad un incremento dei sanguinamenti maggiori (OR 0,43, IC 95% 0,22-0,83; p=0,012) e minori (OR 0,70, IC 95% 0,48-1,00; p=0,053). Non sono invece state dimostrate differenze in termini di incidenza di EP non fatale (OR 0,93, IC 95% 0,42-2,08; p=0,86), EP fatale (OR 0,33, IC 95% 0,01-8,14; p=0,50), e la loro combinazione (OR 0,86, IC 95% 0,39-1,90; p=0,71), mortalità per qualsiasi causa (OR 0,79, IC 95% 0,54-1,16; p=0,23) e trombocitopenia (OR 0,41, IC 95% 0,08-2,11; p=0,28)⁷⁴.

- Un RCT in doppio cieco, per un totale di 3.764 pazienti in terapia intensiva per almeno 3 giorni, ha confrontato dalteparina (5.000 UI/die) vs ENF evidenziando il medesimo effetto in termini di incidenza di TVP prossimale degli arti inferiori diagnosticamente confermato (5,1% vs 5,8%, HR 0,92, IC 95% 0,68-1,23; p=0,57), sanguinamenti maggiori (5,5% vs 5,6%, HR 1,00, IC 95% 0,75-1,34; p=0,98) e decessi in ospedale (HR 0,92, IC 95% 0,80-1,05; p=0,21). Diversamente, l'incidenza di EP è risultata inferiore nel gruppo dalteparina vs ENF (1,3% vs 2,3%, HR 0,51, IC 95% 0,30-0,88; p=0,01)⁷⁵.

- Fondaparinux nella profilassi del TEV è stato studiato vs placebo in un RCT che ha arruolato 849 pazienti ≥ 60 anni in regime di ricovero a causa di patologie acute⁷⁶. L'incidenza di TEV, rilevato attraverso venografia bilaterale, è stata rispettivamente del 5,6% nel gruppo fondaparinux vs 10,5% del placebo, con una riduzione del rischio relativo pari al 46,7% (IC 95% 7,7%-69,3%; p=0,029). La frequenza di sanguinamenti maggiori è stata dello 0,2% in entrambi i gruppi di trattamento mentre quella dei sanguinamenti minori del 2,6% nei pazienti trattati con fondaparinux vs 1,1% del placebo (p=nd). Il tasso



di mortalità (ad un mese dall'inizio del trattamento) è risultato del 3,3% per il gruppo fondaparinux del placebo ($p=0,06$)⁷⁶.

- Esiste un unico RCT - studio EXCLAIM - condotto in 6.085 soggetti di età ≥ 40 anni che è stato disegnato per valutare l'efficacia e tollerabilità di una profilassi protratta con enoxaparina in pazienti internistici ricoverati per patologia acuta. In questo studio tutti i pazienti, dopo una fase in aperto in cui ricevevano enoxaparina (4.000 UI/die per 10 ± 4 gg), sono stati randomizzati a ricevere placebo o un trattamento più prolungato con enoxaparina (per 28 ± 4 gg). I dati dimostrano come a fronte di una riduzione nell'incidenza di TEV nel gruppo in trattamento prolungato con enoxaparina (sintomatico o asintomatico, RR=0,62; IC 95% 0,45-8,84), non ci sia stata una riduzione della mortalità totale (RR=1,00; IC 95% 0,70-1,43). Inoltre, il gruppo trattato con enoxaparina ha evidenziato un maggiore tasso di sanguinamenti (RR=2,51; IC 95% 1,21-5,22)⁷⁷.

-Il rischio di trombosi correlata ai viaggi a lunga distanza è maggiore nei soggetti con preesistenti fattori di rischio (quali storia familiare o personale di TVP, gravidanza, interventi chirurgici e traumi, neoplasie). Le linee guida^{65,78} non raccomandano la profilassi farmacologica suggerendo, in individui ad aumentato rischio, di mantenere la mobilità attraverso esercizi mirati alla muscolatura del polpaccio, di prendere posto in prossimità dei corridoi e l'impiego di calze elastiche a compressione graduata (GCS)⁷⁹.



Quesito 5. Qual è lo schema di trattamento del TEV (TVP e EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e quali sono le evidenze in termini di efficacia e sicurezza delle opzioni terapeutiche disponibili?

Raccomandazioni

5.1 In caso di diagnosi confermata di TEV nel paziente non-oncologico si raccomanda:

a. un trattamento iniziale con:

i) un DOAC (farmaco di prima scelta ma non nei pazienti con severa insufficienza renale/epatica, gravidanza, sindrome antifosfolipidi e protesi meccaniche) somministrato secondo due alternative:

a) previa terapia parenterale con fondaparinux o EBPM per 5-7 giorni, iniziando il DOAC a dosaggi "standard" quando si impieghi dabigatran o edoxaban;

b) direttamente (o previa terapia parenterale con fondaparinux o EBPM di 1-2 giorni) con DOAC a dosaggio più elevato quando si impieghi rivaroxaban (per 3 settimane) o apixaban (per 7 giorni) e comunque secondo gli schemi previsti dalle rispettive schede tecniche;

ii) AVK, limitatamente ai pazienti con controindicazioni ai DOAC (protesi meccaniche, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, terapie in atto con farmaci con possibili interazioni) mantenendo INR compreso tra 2 e 3, sempre con iniziale sovrapposizione di terapia parenterale con fondaparinux o EBPM per almeno 5 giorni, da sospendersi quando INR >2,5.

b. la continuazione del trattamento con un DOAC o AVK fino ad almeno 3-6 mesi.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

5.2 In caso di diagnosi confermata di TEV nel paziente oncologico si raccomanda:

a. un trattamento iniziale con: EBPM a dosaggio terapeutico o apixaban o rivaroxaban (secondo gli schemi previsti dalle rispettive schede tecniche) oppure EBPM a dosaggio terapeutico per cinque giorni, seguito da edoxaban (secondo lo schema previsto dalla scheda tecnica)

b. la continuazione del trattamento con EBPM a dosaggio pieno (ammessa una riduzione del 25% della dose dopo il primo mese) o con apixaban, rivaroxaban od edoxaban per un periodo di almeno sei mesi.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

5.3 Nel paziente oncologico, la decisione di continuare la terapia oltre i 6 mesi di terapia deve basarsi sulla valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio, sulla tollerabilità, sulla preferenza del paziente.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: A

5.4 Nei pazienti affetti da trombosi venosa superficiale (TVS) agli arti inferiori si raccomanda il trattamento con fondaparinux da 2,5 mg fino ad un massimo di 45 giorni.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: A

Commento

Trattamento del TEV: il TEV si manifesta principalmente in età anziana con circa metà dei casi che insorgono sopra i 70 anni⁸⁰. Il 60% dei casi sono secondari ad una causa specifica (chirurgia, trauma, cancro), mentre il rimanente 40% è di natura idiopatica. Nel trattamento del TEV (TVP e EP emodinamicamente stabile) sono indicate 3 fasi, come riportato in **Figura 5.a**⁸²:

1. *iniziale*, riferita ai primi 5-21 giorni circa di terapia (a seconda dello schema di trattamento) che ha l'obiettivo di prevenire l'estensione del trombo, di ridurre il rischio di recidiva o di embolizzazione e di migliorare la sintomatologia.

2. *long-term*, che arriva fino a 3-6 mesi dall'evento acuto, il cui obiettivo è quello di ridurre il rischio di



recidiva;

3. *extended*, che va oltre i primi 3-6 mesi, che in genere riguarda quei pazienti ritenuti a rischio persistente di recidiva, quali quelli con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (raccomandato) o quelli con TEV/EP “non provocata” o senza un persistente fattore di rischio (suggerita) con DOAC a dosaggio ridotto (apixaban o rivaroxaban).^{81,82,83,84}

Questo schema terapeutico si applica alla maggior parte dei pazienti con TEV con l’eccezione:

- dei pazienti che si presentano con EP emodinamicamente instabile, per i quali è prevista una terapia iniziale trombolitica seguita da EBPM e successivamente da terapia orale⁸⁰;
- dei pazienti con neoplasia attiva, per i quali è stata dimostrata una superiorità in termini di efficacia delle EBPM e dei DOAC rispetto ad AVK almeno nei primi 6 mesi di trattamento^{55,71}. Le recenti linee guida dell’American Society of Hematology suggeriscono, per questi pazienti, di valutare un trattamento *extended* come profilassi secondaria⁸⁵. Le linee guida AIOM esplicitano che sono necessari studi prospettici randomizzati ad hoc⁷¹.

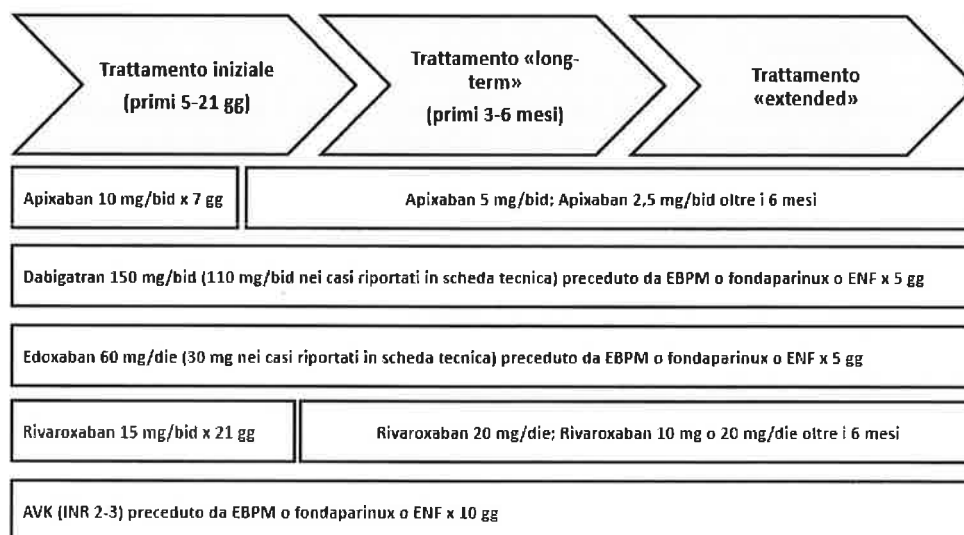
Anche in questo contesto è necessario raccogliere delle informazioni fondamentali per la scelta del trattamento quali la sede ed estensione del trombo, presenza di controindicazioni alla terapia antitrombotica ed eventuali fattori di rischio (obesità, uso di estroprogestinici)⁷⁹.

La valutazione del rischio emorragico può essere effettuata attraverso l’impiego dell’*“IMPROVE Bleeding Risk Assessment Score”* (Tabella 5.b).

Trattamento della trombosi venosa superficiale (TVS): controverso risulta l’approccio farmacologico nel trattamento della TVS. Al momento l’unico farmaco che trova indicazione registrata in Italia per questa forma di trombosi è il fondaparinux.

Si riporta l’**Algoritmo 5.a** per la scelta terapeutica nel paziente non-oncologico, l’**Algoritmo 5.b** per il paziente oncologico e **Algoritmo 5.c** per il paziente con trombosi venosa superficiale (TVS), e la **Tabella 5.a** con dosaggi e durate della terapia desunte dalla scheda tecnica per il trattamento del TEV, prevenzione delle recidive e TVS.

Figura 5.a. Schema di trattamento del TEV (TVP e EP emodinamicamente stabile)⁸²





Algoritmo 5.a. Paziente non-oncologico con diagnosi confermata di TVP/EP

E' raccomandato il trattamento iniziale:

- fino a 10 gg con EBPM o fondaparinux o ENF + contemporanea embriazione con AVK;
- fino a 5 gg con EBPM o fondaparinux o ENF, sostituite poi con dabigatran o edoxaban;
- con apixaban o rivaroxaban (secondo gli schemi previsti dalle rispettive schede tecniche).

E' raccomandato il trattamento prolungato con DOAC o AVK per almeno 3 mesi. L'eventuale continuazione della terapia deve essere rivalutata sulla base del rischio emorragico del paziente.

La prescrizione dei DOAC è da effettuarsi da parte:

- dello specialista H del Centro autorizzato con distribuzione diretta o DPC;
- del MMG con ricetta SSN su PT del Centro autorizzato con distribuzione diretta o in DPC.

La prescrizione di EBPM o fondaparinux (per il trattamento iniziale) o di AVK può essere effettuata da parte:

- dello specialista H con distribuzione diretta o DPC;
- del MMG attraverso la DPC.

Algoritmo 5.b. Paziente oncologico con diagnosi confermata di TVP/EP

E' raccomandato il trattamento iniziale:

- fino a 5 gg con EBPM o fondaparinux o ENF, sostituite poi con edoxaban;
- con apixaban o rivaroxaban (secondo gli schemi previsti dalle rispettive schede tecniche).

E' raccomandato il trattamento con DOAC o EBPM per almeno 3-6 mesi. L'eventuale continuazione della terapia deve essere rivalutata sulla base del rischio emorragico del paziente

La prescrizione dei DOAC è da effettuarsi da parte:

- dello specialista H del Centro autorizzato con distribuzione diretta o DPC;
- del MMG con ricetta SSN su PT del Centro autorizzato con distribuzione diretta o in DPC.

La prescrizione di EBPM può essere effettuata da parte:

- dello specialista H con distribuzione diretta o DPC;
- del MMG attraverso la DPC

Algoritmo 5.c. Paziente con diagnosi di TVS agli arti inferiori

Raccomandato il trattamento con fondaparinux fino a 45 giorni con prescrizione da parte:

- dello specialista H con distribuzione diretta o DPC;
- del MMG con distribuzione in DPC.



Tabella 5.a. Dosaggi e durata della terapia nel trattamento del TEV, prevenzione delle recidive e TVS

Medicinale	Trattamento del TEV e prevenzione delle recidive Dose/die	Durata	Trattamento TVS Dose/die	Durata
Warfarin (Coumadin [®])	sulla base dell'INR (2-3)	almeno 3 mesi	-	-
Eparina non frazionata	sulla base del pTT	fino a 10 gg	-	-
Bemiparina sodica (Ivor [®])	in funzione al peso	fino a 10 gg	-	-
Enoxaparina sodica (Clexane [®] , Clexane T [®] , Inhixa [®] , Ghemaxan [®] , Rovinadil [®] , Enoxaparina Rovi)	in funzione al peso		-	-
Nadroparina calcica (Fraxiparina [®] , Seleparina [®] , Seledie [®] , Fraxodi [®])	in funzione al peso		-	-
Parnaparina sodica (Fluxum [®])	in funzione al peso		-	-
Fondaparinux (Arixtra [®])	in funzione al peso		2,5 mg o 1,5 mg ^[1]	fino a 45 gg (studio CALISTO)
Dabigatran (Pradaxa [®])	150 mg x 2 o 110 mg x 2 ^[2]	almeno 3 mesi	-	-
Rivaroxaban (Xarelto [®])	30 mg x 3 sett. seguiti da 20 mg***		-	-
Apixaban (Eliquis [®])	20 mg x 7 gg seguiti da 5mg x 2***		-	-
Edoxaban (Lixiana [®])	60 mg o 30 mg ^[2]		-	-

[1] nel caso di insufficienza renale moderata (GFR 30-59 mL/min/m²). Non raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR < 30 mL/min/m²); [2] riduzione della dose secondo i casi riportati in scheda tecnica.

*** dosaggi riferiti al trattamento del TEV. Per la prevenzione delle recidive di TEV fare riferimento alle rispettive schede tecniche.

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura nel paziente non-oncologico

Trattamento del TEV

Una metanalisi di 29 RCT su 10.390 pazienti ha evidenziato un effetto a favore delle EBPM vs ENF nella fase iniziale di trattamento del TEV (5-14 giorni), con riduzione dell'incidenza della ricorrenza di eventi tromboembolici sintomatici (OR 0,69, IC 95% 0,49-0,98; p=0,04) che si mantiene fino 3 mesi (OR 0,72, IC 95% 0,59-0,88, p=0,001). Le EBPM sono risultate associate ad un tasso inferiore di sanguinamenti maggiori (OR 0,69, IC 95% 0,50-0,95, p=0,02). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di mortalità (OR 0,84, IC 95% 0,70-1,01; p=0,07)⁸⁶.



Una seconda metanalisi di 16 RCT su 3.299 pazienti affetti da TEV sintomatico non ha mostrato differenze di ricorrenza di TEV sintomatico e mortalità tra il trattamento prolungato (3 mesi) con EBPM e AVK (rispettivamente: OR 0,83, IC 95% 0,60-1,15; p=0,27 e OR 1,08, IC 95% 0,75-1,56; p=0,68). Il profilo di sicurezza è risultato a favore delle EBPM con una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di sanguinamenti maggiori (OR 0,51, IC 95% 0,32-0,80, p=0,004)⁸⁷.

- Fondaparinux ai dosaggi di 5 mg, 7,5 mg e 10 mg in aggiunta ad AVK è risultato sovrapponibile al trattamento standard (terapia con EBPM o ENF per via parenterale per 5-7 giorni, seguita da AVK) sia in termini di riduzione della ricorrenza del TEV (RR 0,80, IC 95% 0,43-1,47) che nella frequenza di sanguinamenti maggiori sia nel periodo iniziale di trattamento che dopo un follow-up di 3 mesi (rispettivamente RR 1,15, IC 95% 0,39-3,44 e RR 1,05, IC 95% 0,64-1,71)⁸⁸.

- I DOAC hanno mostrato un'efficacia globalmente comparabile a quella degli AVK e delle eparine nel trattamento per almeno 3 mesi del TEV^{89,90,91}. Una recente metanalisi che ha incluso 11 RCT in 27.945 pazienti con diagnosi di TVP confermata, ha confrontato i DOAC con gli anticoagulanti convenzionali (AVK/eparine), non evidenziando per gli inibitori diretti della trombina differenze statisticamente significative nei tassi di TEV (OR 1,09, IC 95% 0,80-1,49; p=0,57), TVP (OR 1,08, IC 95% 0,74-1,58; p=0,40), EP non fatale (OR 1,12, IC 95% 0,66-1,92; p=0,68) ed EP fatale (OR 1,00, IC 95% 0,27-3,70; p=1,0) rilevati attraverso procedure diagnostiche. Gli inibitori del fattore X attivato sono risultati associati ad una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di TVP clinicamente confermato rispetto ai trattamenti standard (OR 0,75, IC 95% 0,57-0,98; p=0,032)⁷⁹ ma sovrapponibili in termini di TEV totale (OR 0,89, IC 95% 0,73-1,07; p= 0,21), EP non fatale (OR 0,94, IC 95% 0,68-1,28; p= 0,68) ed EP fatale (OR 1,20, IC 95% 0,71-2,03; p= 0,50). I DOAC risultano complessivamente più sicuri con una riduzione statisticamente significativa nel tasso di sanguinamenti maggiori (p<0,05)^{86,89,90}.

Prevenzione delle recidive di TEV

Una metanalisi che ha incluso 7 RCT su un totale di 6.778 pazienti trattati per almeno 3 mesi con AVK o DOAC (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) ha dimostrato che il trattamento per ulteriori 6 mesi (fase "extended") con anticoagulanti (aspirina, AVK o DOAC) riduce il rischio di ricorrenza del TEV (2,8% vs 9,7%, OR 0,21, IC 95% 0,11-0,42; p<0,001) rispetto al placebo⁹². Tra i due gruppi di trattamento non sono state riscontrate differenze sull'incidenza di sanguinamenti maggiori (0,6% vs 0,4%; OR 1,64, IC 95% 0,69-3,90; p=0,41) o mortalità (0,9% vs 1,3%; OR 0,73, IC 95% 0,40-1,33; p=0,80)⁹¹. Il trattamento "extended" con antiplastrinici o anticoagulanti (VKA o DOAC - dabigatran, apixaban, rivaroxaban) vs placebo o osservazione dopo un evento tromboembolico è stato approfondito in una network metanalisi che ha incluso 18.221 pazienti già in trattamento da almeno 3 mesi con anticoagulanti per un episodio di TVP; lo studio ha confermato che il prolungamento del trattamento riduce il rischio di ricorrenza di eventi tromboembolici. Inoltre, i trattamenti con dosi standard di VKA e con DOAC sembrano essere associati a riduzioni rispettivamente fino all'80% e al 75% di ricorrenza di eventi di TEV rispetto a placebo e ad aspirina⁹³.

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura nel paziente oncologico

Trattamento del TEV

Il trattamento iniziale (nei primi 5-10 giorni) con EBPM, ENF e fondaparinux è stato valutato in una metanalisi di 16 RCT che hanno arruolato pazienti oncologici con diagnosi confermata di TEV: le EBPM sono risultate sovrapponibili in termini di incidenza di nuovi eventi confermati (3 RCT, n= 422; RR 0,69, 95% 0,27-1,76; P=0,44) e associate a un tasso di mortalità inferiore dopo un periodo di follow-up di 3 mesi (5 RCT, n=418; RR 0,66, 95% CI 0,40-1,10, P=0,11). Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra fondaparinux ed eparine (nuovi casi TEV: RR 0,93, 95% CI 0,56-1,54, p=0,79/mortalità RR 1,25, 95% CI 0,86-1,81, p=0,24/sanguinamenti maggiori RR 0,82, 95% CI 0,40-1,66, p=0,57)⁹⁴. Il trattamento prolungato fino a 6 mesi ha dimostrato una riduzione del rischio dell'incidenza di eventi tromboembolici con EBPM vs AVK (RR 0,58, 95% CI 0,43-0,77, p=0,00021), senza evidenza di differenze nel tasso di sanguinamenti maggiori (RR 1,09, 95% CI 0,55-2,12, p=0,81)⁹⁵.

- I risultati di una metanalisi che ha incluso 6 RCT per un totale di 1.132 pazienti neoplastici con TEV hanno evidenziato che i DOAC, rispetto ad AVK ed EBPM, sono risultati associati ad una riduzione non significativa del TEV (3,9% vs 6,0%; OR 0,63, IC 95% 0,37-1,10; p=0,10) e dei sanguinamenti maggiori (3,2% vs 4,2%; OR 0,77, IC 95% 0,41-1,44; p=0,42)⁹⁶.



Prevenzione delle recidive di TEV

Nei pazienti neoplastici con TEV, il trattamento anticoagulante orale con AVK espone ad un rischio significativamente aumentato sia di recidive trombotiche che di complicanze emorragiche, rispetto ai pazienti non neoplastici con TEV^{97,98}. Nonostante un'adeguata anticoagulazione, infatti, circa il 5-7% dei pazienti con cancro sviluppa una recidiva di TEV. Da considerare inoltre che in questi pazienti la terapia con AVK è particolarmente complicata, con impossibilità di mantenere il range terapeutico tra 2 e 3 per episodi frequenti di vomito, inappetenza o dieta obbligata, alterazioni dell'assorbimento intestinale e/o della funzionalità epatica ed infine per interazioni farmacologiche⁷¹.

- Il trattamento con EBPM per 3-6 mesi nella prevenzione secondaria del TEV nel paziente oncologico è risultato associato ad un tasso di eventi tromboembolici sintomatici inferiore rispetto ad AVK (5 RCT, 6,7% vs 12,9%; RR 0,53, IC 95% 0,36-0,76; p=0.0007) senza differenze di sanguinamenti maggiori e mortalità per ogni causa⁹⁹. Questo risultato è stato confermato anche nell'ambito di una successiva metanalisi, dove sono stati inclusi studi in cui il trattamento con EBPM è stato prolungato fino a 6 mesi (7 RCT, HR 0.53, 95% CI 0.40-0.70; p<0.001)¹⁰⁰.

- Relativamente ai DOAC, una recente metanalisi¹⁰¹ ha confrontato l'efficacia e la sicurezza dei DOAC vs EBPM in pazienti oncologici nel trattamento del TEV. Sono stati inclusi 4 RCT (SELECT-D¹⁰², HOKUSAI-VTE¹⁰³, ADAM-VTE¹⁰⁴ e CARAVAGGIO¹⁰⁵) per un totale di 2.894 pazienti randomizzati a ricevere rivaroxaban (15 mg due volte al giorno per 3 settimane, seguito da un dosaggio di mantenimento di 20 mg/die)¹⁰¹, edoxaban (30 mg o 60 mg/die)¹⁰² o apixaban (10 mg due volte al giorno per la prima settimana, seguita da un dosaggio di mantenimento di 5 mg due volte al giorno)^{103,104} vs dalteparina (200 UI/kg/die per un mese, seguiti da 150 UI/kg/die); il periodo di osservazione nei diversi studi era compreso tra i 6 e i 24 mesi. Il trattamento con i DOAC è risultato associato ad una significativa riduzione della ricorrenza di TEV rispetto al trattamento con EBPM (RR 0,62, 95% CI 0,44-0,87, p=0,006), con un rischio più elevato, ma non significativo, in termini di sanguinamento maggiore (RR 1,33, 95% CI 0,84-2,1, p=0,22). Un'analisi per sottogruppi, tuttavia, ha evidenziato che i DOAC sembrano essere associati ad un significativo incremento del rischio di sanguinamento nei pazienti affetti da neoplasie gastrointestinali (RR 2,55, 95% CI 1,24-5,27, p=0,01).

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura nel paziente con diagnosi di trombosi venosa superficiale (TVS) agli arti inferiori

- Un RCT che ha confrontato una dose di fondaparinux di 2,5 mg/die per 45 giorni vs placebo, studio CALISTO, in 3.002 pazienti con TVS (con estensione di 5 cm), ha dimostrato l'efficacia del trattamento con fondaparinux (al giorno 47 e confermata anche al giorno 77) nel ridurre il rischio relativo di complicanze tromboemboliche riferibili a TVP ed EP sintomatiche (0,2% vs 1,3%, p<0,001), recidive sintomatiche di TVS (0,3% vs 1,6%, p<0,001), estensione sintomatica della TVS alla giunzione safeno-femorale (0,3% vs 3,4%, p<0,001) e necessità di chirurgia (1,0% vs 4,1%, p<0,001)¹⁰⁶. Tale effetto non è stato correlato ad un aumento di eventi avversi.



Quesito 6. Quali sono gli usi *off-label* autorizzati secondo la Legge n. 648/96 e quali sono le evidenze?

Raccomandazioni

6.1 Si raccomanda un impiego delle EBPM secondo le modalità previste dalla Legge 648/96 per le seguenti indicazioni:

- a. profilassi della TVP/EP in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio di tromboembolismo (score Khorana ≥ 3) e nei pazienti a rischio affetti da mieloma multiplo (valutazione sulla base del giudizio clinico individuale).
- b. profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio;

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

c. trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (c.d. “*terapia ponte*” o “*bridging*”) in pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di tromboembolismo e soggetti portatori di valvole meccaniche con INR < 1,5. Nei pazienti sottoposti a procedure con minimo rischio di sanguinamento la “*terapia ponte*” non è raccomandata.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A



Commento

Gli impieghi off-label autorizzati a carico SSN attraverso la legge 648/96 sono:

1. profilassi della TVP/EP in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio di tromboembolismo (score Khorana ≥ 3) e nei pazienti a rischio affetti da mieloma multiplo (valutazione sulla base del giudizio clinico individuale)^{107,108}
2. profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio;^{109,110}
3. trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (c.d. “*terapia ponte*” o “*bridging*”) in pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di tromboembolismo e soggetti portatori di valvole meccaniche con INR $<1,5$ ^{111,112}.

**1. Profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHORANA ≥ 3) [con condizione che l’indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo]
Profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti a rischio affetti da mieloma multiplo, sulla base del giudizio clinico individuale**

Il tromboembolismo venoso rappresenta un’importante causa di mortalità e morbilità nei pazienti oncologici; la presenza di neoplasia aumenta di circa 4 volte il rischio di un evento, mentre nei pazienti che ricevono una chemioterapia il rischio è aumentato di circa 7 volte¹¹³.

I pazienti con neoplasia gastrointestinale, del polmone, o affetti da gliomi maligni hanno un’elevata incidenza (10-30%) di sviluppare TEV, così come in caso di neoplasia onco-ematologiche: il 10% dei pazienti con linfoma di Hodgking o non-Hodking sviluppano un TEV¹¹⁴. I meccanismi fisiopatologici alla base dell’insorgenza delle TVP nei tumori solidi includono alterazioni dell’emostasi e della parete vasale e l’instaurarsi di stasi ematica⁷¹.

Sulla base di uno studio osservazionale, prospettico, condotto su una coorte di 1.365 pazienti oncologici, è stato costruito uno score clinico, il Khorana score riportato in **Tabella 6.a**, in grado di classificare i pazienti con cancro attivo che ricevono chemioterapia sulla base del rischio di TEV^{115, 116}. Le linee guida dell’Associazione Italiana di Oncologia Medica⁷¹ e dell’American Society of Clinical Oncology⁵⁵ indicano che la profilassi del TEV nei pazienti oncologici ambulatoriali può essere presa in considerazione solo in presenza di un alto rischio tromboembolico (Khorana ≥ 3).

Tabella 6.a. Khorana score¹¹⁴

Caratteristiche del paziente	Punteggio
Sito tumorale: - Rischio molto elevato (stomaco, pancreas)	+2
- Rischio elevato (polmone, linfoma, neoplasia ginecologiche, vescica, testicolo)	+1
Fattori di rischio infiammatori: - Conta piastrinica pre-chemioterapia $\geq 350.000/\mu l$	+1
- Emoglobina <10 g/dl o uso di fattori di crescita eritrocitari	+1
- Conta leucocitaria pre-chemioterapia $>11.000/\mu l$	+1
Fattori di rischio correlati al paziente: - Indice di massa corporea ≥ 35 kg/m ²	+1

Punteggi, rischio e incidenza % di TEV:

- Punteggio=0: basso rischio 0,5%
- Punteggio=1-2: rischio intermedio 2%
- Punteggio ≥ 3 : alto rischio 7%

La prescrizione di EBPM per la profilassi nei pazienti oncologici ad alto rischio è da effettuarsi su indicazione dello specialista durante la visita. L’Allegato 1 della lista dei farmaci off-label con uso consolidato non fornisce alcuna indicazione in merito al dosaggio d’impiego. Le evidenze di letteratura in questo setting specifico di pazienti fanno per lo più riferimento ai dosaggi più alti in profilassi^{117,118,119}.



Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

La letteratura riporta una metanalisi condotta su 15 RCT che ha valutato il beneficio delle eparine (un studio con ENF mentre gli altri 14 con EBPM) vs placebo o nessun intervento in termini di riduzione del rischio tromboembolico in 7.662 pazienti oncologici ambulatoriali sottoposti a chemioterapia o terapia ormonale o radioterapia¹¹⁵. Non sono stati identificati studi con fondaparinux su questa categoria di pazienti. Il trattamento con EBPM è risultato associato a una riduzione clinicamente importante di tromboembolismo venoso sintomatico (RR 0,56, IC95% 0,43-0,74). Non è stato dimostrato alcun effetto in termini di riduzione del rischio di sanguinamenti maggiori e nemmeno una riduzione della mortalità a 12 e 24 mesi; solo per un sottogruppo di pazienti con tumore al polmone a piccole cellule si è evidenziato un effetto di riduzione della mortalità a 12 mesi rispetto alle altre tipologie di cancro (RR 0,86, IC 95%: 0,75-0,98).

Tra le eparine ad oggi disponibili utilizzate negli RCT incluse nella metanalisi si elencano: dalteparina, nadroparina, enoxaparina e bemiparina. I trial includono molte tipologie di tumori solidi ma specialmente: tumore al polmone a piccole cellule, non a piccole cellule e pancreatico. Solamente uno studio¹²⁰ ha incluso 186 pazienti con glioma maligno condotto con dalteparina vs placebo.

Tali risultati sono stati confermati anche da altre metanalisi^{116,117}, una delle quali ha incluso un totale di 26 studi randomizzati condotti anche con anticoagulanti orali o interventi meccanici oltre al parenterale.

Anche in una recente metanalisi¹²¹ che ha incluso 24 RCT che si è posta come obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di diverse terapie per la profilassi del TEV nei pazienti oncologici ambulatoriali ha concluso che il trattamento con EBPM è risultato associato ad una diminuzione significativa di incidenza di TEV rispetto al placebo (RR 0,58, 95% CI 0,48-0,69, p<0,001) e della mortalità per tutte le cause (RR 0,95 95% CI 0,91-0,99, p=0,02), con un incremento non significativo in termini di rischio di sanguinamenti maggiori (RR 1,26, 95% CI 0,92 – 1,74, p=0,16).

Per i pazienti con mieloma multiplo, la metanalisi sopracitata ha incluso due studi clinici^{122,123} in cui i pazienti erano stati trattati con talidomide o lenalidomide. Le EBPM sono state associate a una riduzione significativa di tromboembolismo sintomatico rispetto al warfarin (RR 0,33, IC95%: 0,14-0,83) ma non verso aspirina (RR 0,51, IC95%: 0,22-1,17).

2. EBPM nella profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio^{109,110}

L'incidenza stimata di tromboembolismo venoso in gravidanza è 1:1.000 e diventa fino a 5 volte più alta durante il puerperio¹²⁴. La letteratura riporta che le donne in gravidanza presentano un aumentato rischio di sviluppare tromboembolismo venoso da 4-5 fino a 10 volte maggiore rispetto alle non gravide^{125,126}.

La valutazione del rischio tromboembolico è di fondamentale importanza nella donna gravida e si basa su un'accurata anamnesi, mirata alla conoscenza di eventuali pregressi episodi tromboembolici nella paziente o nei suoi familiari di primo grado. Tutte le donne che affrontano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte ad un'attenta valutazione dei fattori di rischio per TEV nelle prime settimane di gestazione e tale valutazione andrebbe nuovamente eseguita al momento del ricovero in ospedale, qualora sviluppasse complicanze ostetriche ed infine nel periodo post partum¹²⁷.

Indipendentemente dal rischio della singola paziente, è bene scoraggiare sempre l'immobilità durante la gravidanza, il travaglio di parto e il puerperio perché questa comporta un aumento del rischio di tromboembolie. È bene inoltre evitare la disidratazione¹²⁵.

La determina AIFA¹¹⁰ prevede che la prescrizione sia effettuata da uno specialista ospedaliero attraverso la verifica dei criteri di inclusione ed esclusione riportati in **Tabella 6.b**, con distribuzione attraverso le farmacie ospedaliere e validità del Piano Terapeutico fino a 41 settimane circa (calcolando dalla positivizzazione del test di gravidanza - circa 5 settimane di età gestazionale - e includendo fino a 6 settimane di puerperio).

Le EBPM erogabili ai sensi della legge n. 648/96 per l'indicazione sopracitata sono enoxaparina e nadroparina, esclusivamente per le pazienti che rientrano nei criteri di inclusione riportati nella **Tabella 6.b** e ai dosaggi riportati in **Tabella 6.c**.



Tabella 6.b. Criteri di inclusione ed esclusione previsti dalla Determina AIFA¹¹⁰

Criteri di inclusione
1. Pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estro-progestinici indipendentemente dalla presenza di trombofilia maggiore -difetto di Antitrombina, Proteina C, Proteina S, omozigosi FV Leiden o Mutazione G20210A o doppia eterozigosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi -(profilassi)
2. Pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come un numero ≥ 3 , o di 2 in presenza di almeno un cariotipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia maggiore - difetto di Antitrombina, Proteina C, Proteina S, omozigosi FV Leiden o Mutazione G20210A o doppia eterozigosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi (profilassi)
3. Una o più morti endouterine del feto (MEF), definita come perdita fetale occorsa dalla 20 ^a settimana di gestazione in poi di un feto morfologicamente normale (profilassi)
4. Precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita <<sine causa>> (profilassi)
5. Valvole cardiache meccaniche: dalla positivizzazione del test di gravidanza fino alla fine del primo trimestre (10-14 settimane circa) e dalla 34 ^a settimana fino al parto. Dalla 14 ^a alla 34 ^a settimana secondo il giudizio del clinico e dopo condivisione con la paziente (trattamento)
6. Pazienti gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi
7. Pazienti gravide con sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Criteri di esclusione
1. Aneuploidia fetale in gravidanze pregresse
2. Malformazioni e/o aneuploidia fetale nella gravidanza in corso
3. Cariotipo parenterale anomalo
4. Piastrinopenia (<50.000/micromol)
5. Diatesi emorragiche note
6. Allergia alle EBPM

Tabella 6.c. Trattamenti e dosaggi indicati nella profilassi e trattamento del tromboembolismo in gravidanza e puerperio¹¹⁰

EBPM	Dosaggio giornaliero (via sottocutanea)	
	Profilassi	Trattamento
Enoxaparina	4.000 UI/die	100 UI/Kg/12 h
Nadroparina	2.850 UI/die (fino a 70 Kg); 3.800 UI/die (> 70 Kg)	180 UI/Kg/24 h
Dalteparina*	5.000 UI/24 h	200 UI/Kg/24 h

*Non più in commercio in Italia

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

Le EBPM non attraversano la placenta e sono considerati farmaci sicuri per il feto perché non hanno ad oggi dimostrato teratogenicità o effetti emorragici sul feto⁷⁹. Si riportano di seguito le principali evidenze di letteratura per le categorie a rischio soprariportate.

-Una metanalisi di 16 RCT, su un totale di 2.592 donne in gravidanza e puerperio, 3 dei quali includevano pazienti con pregresso evento di TEV^{128,129,130}, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra



la profilassi prenatale con EBPM e le ENF o assenza di profilassi in termini di riduzione del rischio di eventi tromboembolici (rispettivamente RR 0,47 IC 95% 0,09-2,49 e RR 0,33 IC 95% 0,04-2,99); le EBPM risultano associate a meno eventi avversi che conducono a sospensione del trattamento rispetto alle ENF (RR 0,07, IC 95% 0,01-0,54; $p=0,01$), meno perdite fetali (RR 0,47, IC 95% 0,23-0,95; $p=0,036$) e ad un tasso inferiore di sanguinamenti (RR 0,18, IC 95% 0,09-0,36; $p<0,001$)¹³¹. La tromboprofilassi post-cesareo con EBPM, rispetto alle ENF o all'assenza di trattamento profilattico, non ha mostrato differenze significative sia per quanto riguarda la riduzione di eventi di TEV che nel profilo di sicurezza.

- Riguardo le donne con almeno due pregressi aborti ricorrenti con o senza trombofilia, una metanalisi di nove RCT su un totale di 1.238 pazienti non ha mostrato differenze significative nel tasso di nascite (endpoint primario) tra le EBPM (enoxaparina e nadroparina) e l'aspirina (77% vs 70%, RR 1,08, IC 95% 0,93-1,26; $p=0,30$) e nell'incidenza di qualsiasi sanguinamento (22,8% vs 25,0%; $p=nd$)¹³².

- In 963 donne con complicanze placentari, una recente metanalisi che ha incluso 8 RCT ha evidenziato che le EBPM (dalteparina, enoxaparina e nadroparina) sono risultate associate ad un'incidenza di eventi di pre-eclampsia, perdita di gravidanza tardiva, abrasione della placenta e restrizione della crescita fetale (endpoint primario composito) del 14% rispetto al 22% del gruppo di controllo (assenza di trattamento, placebo, aspirina) con una riduzione del rischio relativo del 36% (IC 95% 0,36-1,11, $p=0,11$). Il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile tra i due gruppi di trattamento¹³³.

- In donne gravide portatrici di valvole cardiache meccaniche, una recente metanalisi che ha incluso 18 studi osservazionali per un totale di 800 gravidanze, ha evidenziato per le EBPM un rischio medio stimato di eventi avversi materni (outcome materno definito come un composito di morte materna, disfunzione di protesi valvolare e tromboembolismo sistemico) del 15,5% (IC 95% 7,6-25,4). Il risultato è sovrapponibile a quello mostrato per le associazioni AVK/EBPM (15,9%, IC 95% 9,2-23,8) ed AVK/ENF (15,8%, IC 95% 9,2-23,8). Gli antagonisti della vitamina K sono invece risultati associati ad un rischio medio stimato dell'outcome composito primario inferiore rispetto alle EBPM (5%, IC 95% 2,5-8,5)¹³⁴. Il rischio medio di eventi avversi fetali (outcome fetale definito come un composito di aborto spontaneo, morte fetale o altro difetto congenito) era del 39,2% (IC 95% 27,0-52,1) per l'AVK, del 13,9% (IC 3,7-29,0) per l'EBPM, del 16,4% (IC 95% 1,5-51,2) per AVK/EBPM e del 33,6% (IC 95% 18,4-50,8) per AVK/ENF. I risultati sono in linea con quelli di una precedente metanalisi condotta in questo setting di pazienti¹³⁵.

- I risultati di una metanalisi che ha incluso 36 studi osservazionali condotti su donne con trombofilia che non avevano ricevuto anticoagulanti e non avevano alcuna storia di TEV hanno evidenziato che le diverse forme di trombofilia sono risultate associate a un aumento del rischio di TEV soprattutto nelle pazienti con deficit di antitrombina (AR 7,3%, IC 95% 1,8-15,6 ante-partum e AR 11,1%, IC 3,7-21,0 post-partum), carenza di proteina C (rispettivamente AR 3,2%, IC 95% 0,6-8,2 e AR 5,4%, IC 95% 0,9-13,8), carenza di proteina S (rispettivamente AR 0,9%, IC 95% 0,0-3,7 e AR 4,2%, IC 95% 0,7-9,4) e con fattore omozigote V di Leiden (rispettivamente AR 2,8%, IC 95% 0,0-8,6 e AR 2,8%, IC 95% 0,0-8,8)¹³⁶. Nelle pazienti con trombofilia ereditaria e storia di perdita di gravidanza una recente metanalisi che ha incluso otto RCT per un totale di 483 donne non ha mostrato alcuna differenza significativa, in termini di tasso di nascite tra le EBPM (dalteparina, enoxaparina e nadroparina), e il gruppo di controllo (nessun trattamento, placebo, aspirina) (RR 0,81, IC 95% 0,55-1,19, $p=0,28$)¹³⁷.

- In pazienti gravide affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi e storia di perdita di gravidanza ricorrente, una metanalisi di 5 RCT¹³⁸ condotti in 334 donne ha mostrato che la combinazione di EBPM e aspirina (ASA), rispetto alla sola ASA, è risultata associata ad un'incidenza maggiore di nascite (74% vs 56%; RR 1,30, IC 95% 1,04-1,63; $p=0,022$). Tra i due gruppi di trattamento non si sono evidenziate differenze significative in termini di complicazioni durante la gravidanza, quali eventi di pre-eclampsia e parti prematuri. Una metanalisi di 9 RCT ha indagato l'efficacia della terapia con antiplastrinici e/o anticoagulanti (terapia anticoagulante \pm ASA vs ASA da solo; ASA vs placebo; ASA + EBPM vs placebo o immunoglobuline ev; ASA + EBPM ad alto dosaggio vs ASA + EBPM a basso dosaggio o eparina non frazionata) in termini di incidenza di eventi trombotici in 1.044 pazienti affetti da sindromi da anticorpi antifosfolipidi senza precedenti episodi di tromboembolismo, tra cui 714 pazienti gravide e storia di aborti ricorrenti: per gli autori le evidenze ad oggi disponibili non permettono di trarre delle conclusioni sul beneficio in termini di prevenzione di eventi tromboembolici tra i diversi trattamenti in studio¹³⁹.

3. EBPM per la profilassi del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging)^{111,112}



La “terapia ponte” si riferisce all’impiego di EBPM o ENF per un periodo limitato di tempo nei pazienti che devono temporaneamente sospendere la terapia anticoagulante orale (TAO) con gli AVK per essere sottoposti ad intervento chirurgico o procedura invasiva ad alto rischio emorragico, procedura fondamentale al fine di evitare eventi tromboembolici arteriosi e limitare il rischio di sanguinamento correlato all’intervento. La scelta di continuare o sospendere l’anticoagulante orale ed intraprendere eventualmente il bridging deriva dalla valutazione congiunta del rischio tromboembolico del paziente, **Tabella 6.d** e del rischio emorragico associato all’intervento, **Tabella 6. e**^{140,141,142,143}.

Tabella 6.d. Stratificazione del rischio tromboembolico^{139,140}

Categoria di rischio	Indicazioni alla terapia con AVK		
	Valvola cardiaca meccanica	Fibrillazione Atriale (FA)	Tromboembolismo venoso (TEV)
Alto (>10%/anno per cardioembolismo; >10%/mese per TEV)	<ul style="list-style-type: none"> protesi valvolare mitralica di qualsiasi tipo protesi valvolare aortica di prima generazione recente (<6 mesi) ictus o TIA 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂ score di 5-6 recente (<3 mesi) ictus o TIA valvulopatia reumatica 	<ul style="list-style-type: none"> episodio di TEV negli ultimi 3 mesi trombofilia maggiore (difetto di Antitrombina, Proteina C, Proteina S, omozigosi FV Leiden o Mutazione G20210A o doppia eterozigosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi)
Intermedio (4-10%/anno per cardioembolismo; 4-10%/mese per TEV)	<ul style="list-style-type: none"> protesi valvolari aortiche bi-disco associate ad un fattore di rischio di cardioembolismo: FA, età <75 anni, scompenso cardiaco, diabete, ipertensione arteriosa 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂ score di 3-4 	<ul style="list-style-type: none"> episodio di TEV negli ultimi 3-12 mesi trombofilia minore (eterozigosi FV Leiden o eterozigosi Mutazione G 20210A) recidiva di TEV cancro in fase attiva
Basso (<4%/anno per cardioembolismo; <2%/mese per TEV)	<ul style="list-style-type: none"> protesi valvolare aortica bi-disco non associate ad un fattore di rischio di cardioembolismo 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂ score di 0-2 (non ictus o TIA precedenti) 	<ul style="list-style-type: none"> episodio di TEV > 12 mesi senza nessun altro fattore di rischio

AVK = antagonisti della vitamina K; CHADS₂ = congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75, diabetes mellitus, and stroke or transient ischemic attack; TIA = attacco ischemico transitorio



Tabella 6.e. Stratificazione del rischio emorragico associato all'intervento¹⁴¹

Interventi con lieve rischio di sanguinamento
Interventi dentali: <ul style="list-style-type: none"> ● Estrazione di 1-3 denti ● Chirurgia parodontale ● Incisione di ascesso ● Posizionamento dell'impianto
Intervento di cataratta o glaucoma
Endoscopia senza biopsia o resezione
Chirurgia superficiale (per esempio incisione di ascesso, dermatologia minore, escissioni)
Interventi con basso rischio di sanguinamento (cioè raro o con basso impatto clinico)
Endoscopia con biopsia
Biopsia della prostata o della vescica
Studio elettrofisiologico o ablazione del catetere (eccetto procedure complesse)
Angiografia non-coronarica (per l'angiografia coronarica e la sindrome coronarica acuta: vedere i pazienti sottoposti a una procedura di chirurgia invasiva, chirurgia o ablazione programmata)
Impianto di pacemaker o defibrillatore cardiaco (a meno che non si tratti di setting anatomici complessi, ad esempio malattie cardiache congenite)
Interventi con alto rischio di sanguinamento (cioè frequenti e/o ad alto impatto)
Endoscopia complessa (ad esempio polipectomia, colangiopancreatografia endoscopica retrograda con sfinterotomia)
Anestesia spinale o epidurale; puntura diagnostica lombare
Chirurgia toracica
Chirurgia addominale
Chirurgia ortopedica maggiore
Biopsia epatica
Resezione della prostata transuretrale
Biopsia renale
Litotripsia extracorporea ad onde d'urto
Interventi con alto rischio di sanguinamento e aumento del rischio tromboembolico
Ablazione laterale sinistra complessa (ad esempio isolamento della vena polmonare)

Le procedure a minore rischio emorragico non richiedono la sospensione della terapia anticoagulante orale, tuttavia si sottolinea la necessità di mantenere l'INR nel giorno della procedura (o nel giorno precedente) nell'intervallo terapeutico (tra 2 e 3).

Le attuali evidenze scientifiche, riferite per lo più a pazienti affetti da fibrillazione atriale, indicano che la terapia ponte è indicata sicuramente nel paziente in terapia anticoagulante con AVK ad alto rischio di eventi



tromboembolici mentre non è indicata nei pazienti a rischio intermedio e basso (rischio non alto). Il bridge con EBPM nel paziente in terapia con DOAC che deve essere sottoposto a chirurgia elettiva non è indicato. Il timing di sospensione del DOAC è funzione di due condizioni: la funzionalità renale e il rischio emorragico dell'intervento^{141,142}.

Nei soggetti in terapia con AVK in cui è indicata, ovvero nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, le linee guida raccomandano la sospensione dell'anticoagulante orale 5 giorni prima della procedura^{139,144,145} e la terapia ponte con EBPM deve essere somministrata a partire da 72 ore prima dell'intervento. La ripresa della terapia con AVK può essere intrapresa:

- tra le 12-24 ore dopo l'intervento e quando vi è un'emostasi adeguata nelle procedure a minor rischio di sanguinamento;
- tra le 48-72 ore dopo le procedure a più alto rischio.

La terapia ponte con EBPM è erogata a carico SSN attraverso la Legge 648/96 esclusivamente per i pazienti che rientrano nei criteri di inclusione riportati nella **tabella 6.f**¹¹¹.

AIFA ha previsto una validità del Piano Terapeutico fino a 10 giorni con dosaggi profilattici o terapeutici di EBPM a seconda del rischio tromboembolico (rischio basso-moderato: dosaggio profilattico; rischio elevato: dosaggio sub-terapeutico equivalente al 70% della dose terapeutica) come schematizzato nelle **tabelle 6.g e 6.h**¹¹¹.

Tabella 6.f. Criteri di inclusione ed esclusione previsti dalla Determina AIFA^{111,112}

Criteri di inclusione	
1.	Pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di tromboembolismo
2.	Pazienti portatori di valvole meccaniche con INR <1,5
Criteri di esclusione	
Pazienti sottoposti a procedure con minimo rischio di sanguinamento (procedure dermatologiche minori come escissioni di tumori basali e squamosi, cheratosi attiniche e nevi, cataratta con anestesia topica (non retrobulbare), avulsioni dentarie semplici, igiene dentaria (detartrasi), biopsie ossee).	

Tabella 6.g. Dosaggio giornaliero per via sottocutanea di EBPM per pazienti con rischio basso e moderato di tromboembolismo¹¹¹

EBPM	Dosaggio giornaliero (via sottocutanea)
Nadroparina	2.850 - 3.800 - 5.700 UI/die
Enoxaparina	4.000 UI/die
Reviparina*	1.750 - 4.200 UI/die
Dalteparina*	5.000 UI/die
Bemiparina	3.500 UI/die
Parnaparina	4.250 UI/die

*Non in commercio in Italia



Tabella 6.h. Dosaggio giornaliero per via sottocutanea per il bridging da terapia anticoagulante orale (TAO) a EBPM a dosi intorno il 70% di quelle terapeutiche¹¹¹

Dosaggio/die per peso corporeo	Nadroparina	Enoxaparina	Dalteparina*	Reviparina*	Parnaparina	Bemiparina
< 50 Kg	2.850 UI x 2= 0,3 cc x 2/die	2.000 UI x 2= 0,2 cc x 2/die	-----	-----	3.200 UI x 2/die	3.500 UI x 1/die
50-69 Kg	1.800 UI x 2= 0,4 cc x 2/die	4.000 UI x 2= 0,4 cc x 2/die	7.500 UI x 1/die	4.200 UI x 2/die	4.250 UI x 2/die	-----
70-89 Kg	5.700 UI x 2= 0,6 cc x 2/die	6.000 UI x 2= 0,6 cc x 2/die	10.000 UI x 1/die	-----	6.400 UI x 2/die	-----
90-110 Kg	7.600 UI x 2= 0,8 cc x 2/die	8.000 UI x 2= 0,8 cc x 2/die	12.500 UI x 1/die	6.300 UI x 2/die	-----	7.500 UI x 1/die
> 110 Kg	9.500 UI x 2= 1,0 cc x 2/die	10.000 UI x 2= 1,0 cc x 2/die	15.000 UI x 1/die	6.300 UI x 2/die	-----	-----

*Non in commercio in Italia

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

Le evidenze sull'impiego delle EBPM nella "terapia ponte" nel setting perioperatorio derivano principalmente da studi osservazionali e da pochi RCT. Tali indagini evidenziano globalmente un rapporto tra eventi di sanguinamento e eventi tromboembolici pari a 13:1 con la bridging e a 5:1 in assenza di terapia ponte, con un netto incremento del rischio di emorragie¹⁴⁶.

-Una metanalisi che ha incluso 34 studi (dei quali un solo RCT) per un totale di 12.278 pazienti in terapia anticoagulante continuativa con warfarin per fibrillazione atriale (44%), protesi cardiache meccaniche (24%) o precedente tromboembolismo (22%) non ha evidenziato differenze significative in termini di incidenza di episodi di tromboembolismo arterioso tra i pazienti sottoposti o meno alla terapia ponte (8 studi; OR 0,80, IC 95% 0,42-1,54; p=0,50). L'incidenza di qualsiasi evento emorragico è risultata significativamente maggiore nel gruppo di pazienti sottoposti a terapia ponte (13 studi; OR 5,40, IC 95% 3,00-9,74; p<0,001)¹⁴⁷. Tale risultato è stato confermato anche da una seconda metanalisi di 14 studi (RCT e studi osservazionali) in 2.474 pazienti sottoposti ad interventi di impianto di pacemaker e di device cardiaci in cui la terapia ponte con EBPM è risultata associata ad un più alto rischio di eventi di sanguinamento rispetto al gruppo che non interrompeva la terapia orale (5 studi, RR 3,96, IC 95% 2,22-7,06; p<0,001), ma non sono state osservate differenze tra i due gruppi in termini di complicazioni tromboemboliche (RR 1,16, IC 95% 0,36-3,67; p=0,81)¹⁴⁸.

-Un recente RCT controllato vs placebo (studio BRIDGE), che ha incluso un totale di 1.884 pazienti affetti da fibrillazione atriale non ad alto rischio (CHADS₂ score medio di 2,3) e candidati a interventi chirurgici elettivi o procedure interventistiche, si è posto l'obiettivo di valutare se l'interruzione della terapia continuativa con warfarin senza intraprendere un "bridging" fosse non inferiore alla terapia ponte con EBPM (dalteparina) nel prevenire il tromboembolismo arterioso nella fase perioperatoria e fosse superiore in termini di sanguinamenti maggiori. Circa il 90% dei soggetti arruolati è stato sottoposto a procedure a basso rischio di sanguinamento. A distanza di 30 giorni dalla procedura, il tasso di tromboembolismo arterioso è stato rispettivamente pari allo 0,4% nei pazienti che non interrompevano la terapia orale e allo 0,3% nei soggetti sottoposti al bridging (RD 0,1%, IC 95% -0,60 - 0,80; p=0,01 per l'analisi di non inferiorità), mentre l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata superiore nel gruppo sottoposto a terapia ponte (1,3% vs 3,2%; RR 0,41, IC 95% 0,2, 0,78, p=0,005 per l'analisi di superiorità)¹⁴⁹.



Tabella 6.i. Quadro sinottico degli impieghi off-label (L. 648/96)

PAZIENTI ONCOLOGICI AMBULATORIALI A RISCHIO DI TROMBOEMBOLISMO (KHORNA>3)	→	Prescrizione di a carico del SSN: enoxaparina (è raccomandato fortemente il biosimilare), in alternativa, nodroparina o dalteparina, previo rilascio del consenso informato da parte dello specialista; distribuzione diretta
DONNE A RISCHIO IN GRAVIDANZE E PUERPERIO	→	Prescrizione di a carico del SSN: enoxaparina (è raccomandato fortemente il biosimilare), in alternativa, nodroparina o dalteparina, previo rilascio del consenso informato da parte dello specialista; distribuzione diretta
BRIDGING THERAPY	→	Prescrizione di a carico del SSN: enoxaparina (è raccomandato fortemente il biosimilare), in alternativa, nodroparina o dalteparina, previo rilascio del consenso informato da parte dello specialista; distribuzione diretta



Quesito 7. Quali interventi possono essere messi in atto per migliorare la prescrizione?

7.1 Ogni volta che il medico effettua una prescrizione, deve tenere in considerazione le azioni previste dalla raccomandazione n. 17 del Ministero della Salute “**Raccomandazione per la Riconciliazione della terapia farmacologica**”.

7.2 Le unità operative delle Aziende ULSS, Ospedaliere, IRCCS e strutture private accreditate devono conservare nella cartella clinica del paziente un modulo di valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico.

7.3 Nella lettera di dimissione ospedaliera indirizzata al MMG, lo specialista deve indicare il dosaggio di anticoagulante iniettivo da impiegare e la durata della terapia. Nel caso di paziente medico allettato, a domicilio o presso nei Centri Servizi di assistenza anziani, il MMG all’atto della prescrizione tiene in considerazione le indicazioni riportate nell’algoritmo 4.a.

Nel caso di prescrizioni che rientrano nella L.648/96, lo specialista deve raccogliere il consenso informato e indirizzare il paziente all’erogazione diretta del farmaco. Per tutte le altre prescrizioni *off-label*, lo specialista deve raccogliere il consenso informato e comunicare per iscritto al medico che il farmaco non può essere rimborsato dal SSN.

7.4 A parità di indicazione terapeutica, tenuti in considerazione il profilo di rischio ed eventuali controindicazioni al trattamento, si raccomanda l’impiego del farmaco aggiudicato con il prezzo più basso nella procedura regionale di acquisto o comunque più favorevole per il SSN. Si ricorda che le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono farmaci biologici non inseriti nelle “liste di trasparenza”. In particolare, si ricorda che per Enoxaparina è presente in commercio il prodotto biosimilare. In ogni caso il medico specialista e il MMG sono tenuti a privilegiare il prodotto a minor costo, biosimilare o originator (Grafici confronto-costi 7.1-7.4). Le Aziende Sanitarie mettono in atto i necessari controlli per verificare l’appropriatezza prescrittiva anche mediante la distribuzione del primo ciclo di terapia

A completamento si fornisce un quadro sinottico relativo ai regimi di prescrizione, fornitura e rimborsabilità, dei farmaci indicati nella profilassi o nel trattamento del tromboembolismo venoso, per le condizioni in cui l’utilizzo dei farmaci è raccomandato; previa valutazione del rischio trombotico o emorragico e nel rispetto della posologia e durata del trattamento, indicate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto commerciale (RCP). (Tabella 7.1)

7.5 I team NAO aziendali, istituiti nel 2013 su indicazione della Regione Veneto, per definizione multidisciplinare, sono costituiti da diverse figure professionali (specialisti in angiologia, cardiologia, medicina interna, neurologia, direzione medica, MMG, farmacisti). Ai team NAO sono affidati i compiti di: valutare che la presa in carico del paziente in terapia anticoagulante per FANV/TEV sia appropriata; implementare azioni per il miglioramento dell’appropriatezza prescrittiva della terapia anticoagulante, indipendentemente dal tipo di farmaco e dall’indicazione terapeutica; condurre *audit* sui pazienti in terapia anticoagulante, verificando il processo di valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico e la coerenza della prescrizione rispetto al grado di rischio del paziente; promuovere *audit* con la collaborazione attiva dei medici prescrittori e dei farmacisti, anche per l’analisi di aspetti di farmaco-economia; analizzare e discutere specifici casi che non siano stati compresi nelle raccomandazioni (usi *off-label*); informare e formare personale sanitario a seguito di eventuali aggiornamenti della letteratura, o di nuovi assetti organizzativi; rivedere/aggiornare percorsi diagnostico terapeutici aziendali condivisi.

7.6 Il clinico, nella scelta prescrittiva dei farmaci anticoagulanti, deve sempre prevedere la valutazione della funzionalità renale ed epatica del paziente, in aggiunta al profilo emocoagulativo di base (emocromo).

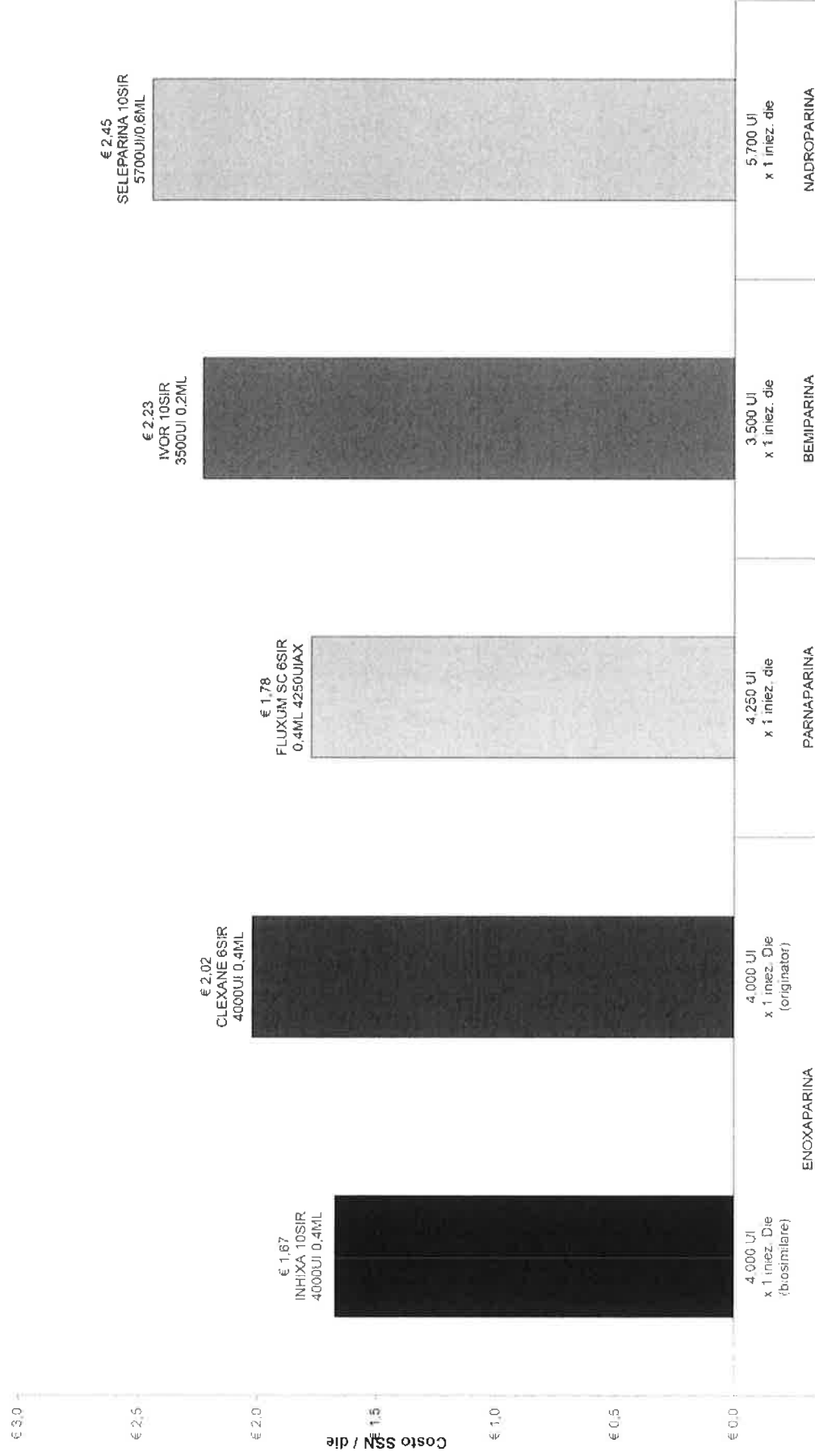
7.7 La trombocitopenia eparina-indotta (HIT) rappresenta il più grave evento avverso secondario



all'utilizzo profilattico e terapeutico di eparina non frazionata (ENF) ed eparina a basso peso molecolare (EBPM)¹⁵⁰. Poiché sussistono discrepanze tra le diverse linee guida in riferimento alla cadenza/frequenza dei controlli nei pazienti a rischio intermedio (ogni 2-3 giorni per l'ASH 2018¹⁵¹, non suggerito nelle linee guida ACCP del 2012¹⁵²) e ad alto rischio (a giorni alterni per l'ASH 2018¹⁵¹, ogni 2-3 giorni per l'ACCP del 2012¹⁵²), il GdL, in accordo con quanto specificato dalle linee guida dell'ASH 2018¹⁵¹ suggerisce, per i pazienti dimessi, controlli programmati della conta piastrinica post-dimissione fino al termine del trattamento con eparina, e comunque non oltre il 14° giorno dal suo inizio, basati principalmente sulla valutazione del rischio individuale di HIT e sulle condizioni cliniche generali dei pazienti alla dimissione.



Grafico 7.1. Confronto del costo giornaliero delle EPBM nella profilassi del TEV in chirurgia ortopedica (rischio alto)



Principio attivo e dose



Allegato A al Decreto n. **0 6 1** del **0 2 MAG. 2022** pag. 46/76
Grafico 7.2. Confronto del costo giornaliero delle EPBM nella profilassi del TEV in chirurgia maggiore non ortopedica

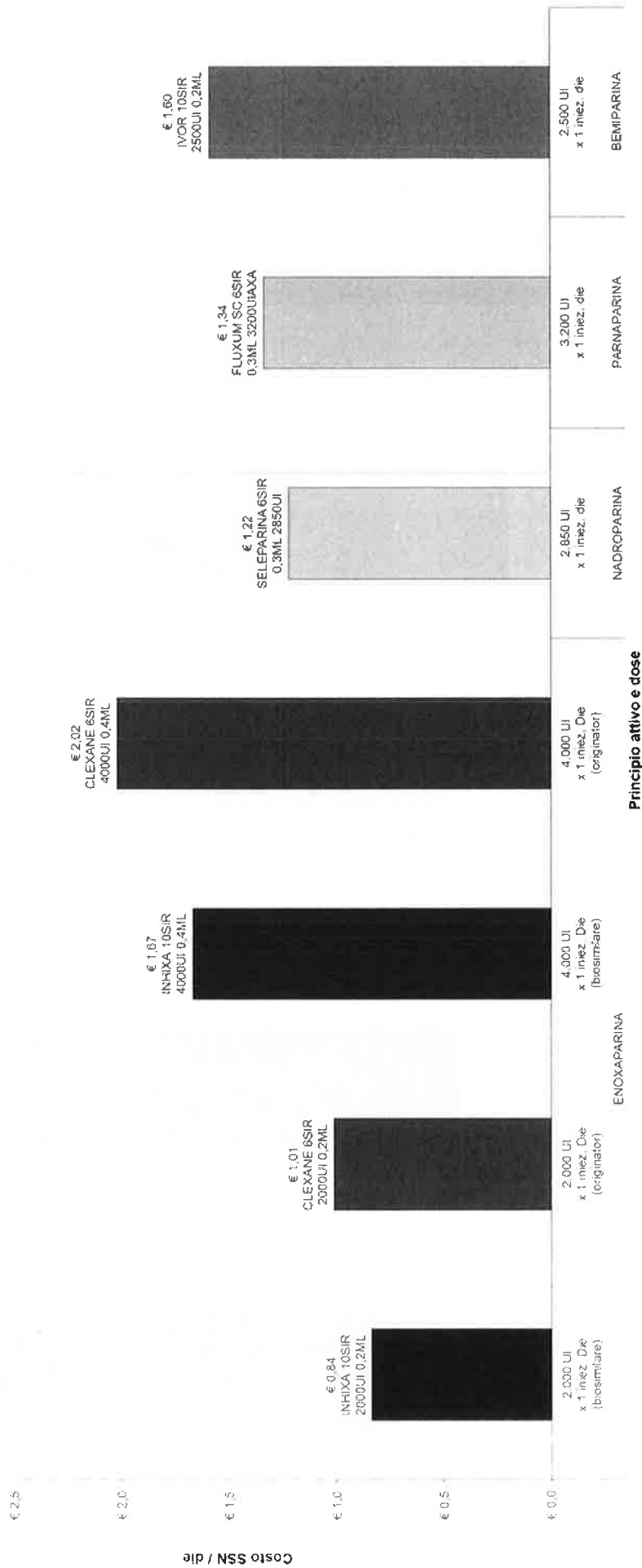




Grafico 7.3. Confronto del costo giornaliero delle EPBM nella profilassi del TEV nel paziente medico non chirurgico

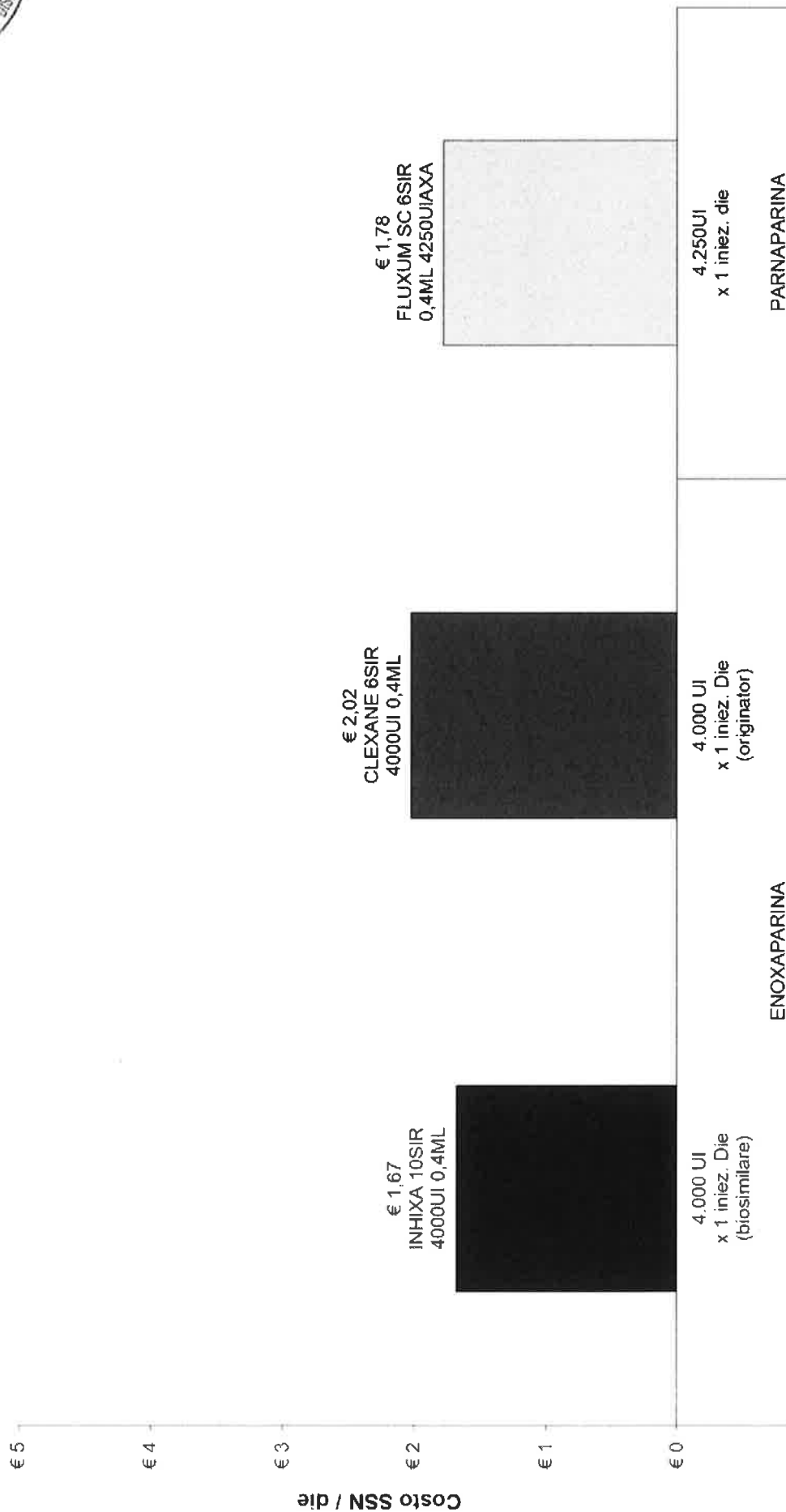
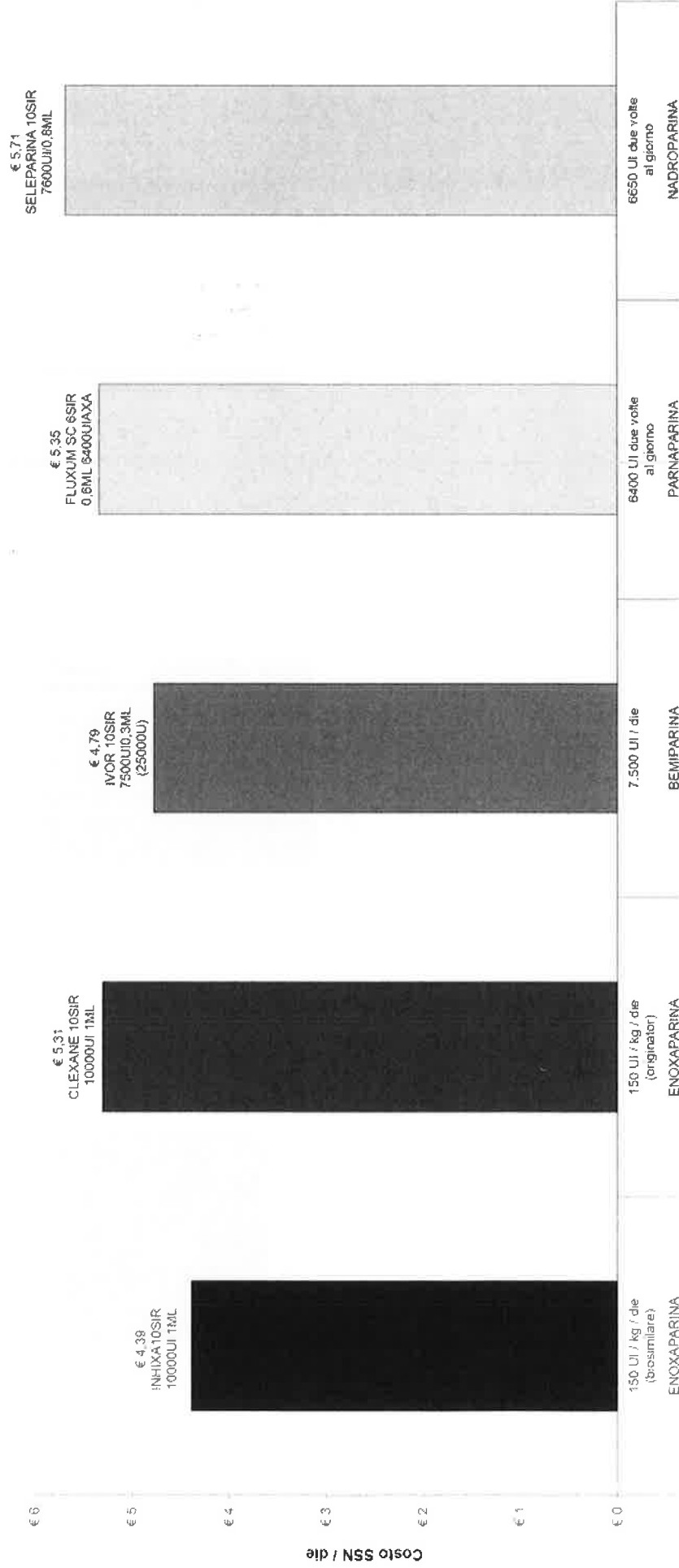




Grafico 7.4. Confronto del costo giornaliero delle EPBM nel trattamento della TVPEP



Principio attivo e dose



Indicazione	Farmaco	DD	Prescrizione medica e regime di fornitura			Rimborsabilità
			DD	DD oppure DPC	DPC	
Chirurgia ortopedica maggiore	EBPM			Specialista H	MMG	SSN
	Fondaparinux			Specialista H	MMG	
	DOAC (per anca o ginocchio)			Specialista ortopedico o fisiatra		
Chirurgia ortopedica minore	EBPM			Specialista H	MMG	SSN
Paziente non chirurgico con lesione traumatica distale (ad es. gessato o con tutore)						NO SSN (Usò "off label")
Chirurgia generale	EBPM		Specialista H		MMG	SSN
	ENF (fondaparinux per alto rischio)					
Paziente medico (non chirurgico)	EBPM			Specialista H (con fornitura, alla dimissione, del ciclo completo di trattamento).	MMG	SSN
	ENF					
Paziente oncologico ambulatoriale a rischio di tromboembolismo (Khorana ≥3)	Fondaparinux					
Pazienti a rischio affetti da mieloma multiplo, sulla base del giudizio clinico individuale	EBPM		Specialista H			SSN (Legge n. 648/96) Lista uso consolidato oncologia adulti; agg. 03.01.2022 (*)
	EBPM		Specialista H			SSN (Legge n. 648/96) Lista uso consolidato oncologia adulti; agg. 03.01.2022 (*)
Gravidanza e puerperio nelle pazienti a rischio	EBPM		Specialista H			SSN (Legge n. 648/96) Lista uso consolidato oncologia adulti; agg. 03.01.2022 (*)
	EBPM					
Paziente non oncologico con diagnosi confermata di TVP/EP	EBPM			Specialista H	MMG	SSN
	Fondaparinux					
	ENF					
TVS agli arti inferiori	Apixaban o rivaroxaban			Specialista H del centro autorizzato al PT AIFA		SSN/PT AIFA
	Fondaparinux			MMG con ricetta SSN su PT AIFA		
Paziente oncologico con diagnosi confermata di TVP/EP	EBPM			Specialista H	MMG	SSN
	Fondaparinux			Specialista H	MMG	SSN
	ENF			Specialista H del centro autorizzato al PT AIFA		
Trattamento del tromboembolismo nella c.d. "terapia ponte" o "bridging therapy"	Apixaban o rivaroxaban			Specialista H del centro autorizzato al PT AIFA		SSN/PT AIFA
	Fondaparinux			MMG con ricetta SSN su PT AIFA		
Trattamento del tromboembolismo nella c.d. "terapia ponte" o "bridging therapy"	EBPM		Specialista H			SSN
	EBPM		MMG su indicazione specialistica			(Legge n. 648/96) Lista uso consolidato farmaci patologie cardiache; All.6 Gen.2019 (*)

(*) <https://www.aifa.gov.it/legge-648-96> (accesso del 16/03/2022)



Allegato 1

SCHEDA PER LA DEFINIZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO IN CHIRURGIA ORTOPEDICA

Nome	Cognome	Età	<40	0	40-59	0,5	<input type="checkbox"/>
Motivo dell'intervento		60-74		1	≥75	1,5	

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TEV*

Chirurgia a rischio basso <input type="checkbox"/> 0	Chirurgia a rischio medio <input type="checkbox"/> 1	Chirurgia a rischio elevato <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
<p>ARTO INFERIORE E RACHIDE</p> <input type="checkbox"/> Chirurgia del piede <input type="checkbox"/> Ernia del disco <input type="checkbox"/> Dinamizzazione mezzi di sintesi <input type="checkbox"/> Artroscopia ginocchio <p>ARTO SUPERIORE</p> <input type="checkbox"/> Tendini e nervi, mano, biopsie <input type="checkbox"/> Osteosintesi per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Osteotomie correttive <input type="checkbox"/> Artroscopie <input type="checkbox"/> Artrodesi <input type="checkbox"/> Applicazione fissatore esterno <input type="checkbox"/> Rimozione/dinamizzazione mezzi di sintesi <input type="checkbox"/> Chirurgia su parti molli <input type="checkbox"/> Spalla (non protesica)	<p>ARTO INFERIORE</p> <input type="checkbox"/> Tendini e nervi periferici, biopsie <input type="checkbox"/> Osteosintesi piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Artrodesi piccoli segmenti <input type="checkbox"/> Applicazione fissatore esterno <input type="checkbox"/> Rimozione mezzi di sintesi interni <input type="checkbox"/> Artroscopia caviglia <input type="checkbox"/> Chirurgia su Parti molli <input type="checkbox"/> Ginocchio (non protesica) <p>ARTO SUPERIORE</p> <input type="checkbox"/> Spalla e gomito (protesica) <input type="checkbox"/> Ricostruttiva per parti molli e osso <p>RACHIDE</p> <input type="checkbox"/> Scheletrica rachide <input type="checkbox"/> Frattura vertebrale somatica	<p>ARTO INFERIORE E BACINO</p> <input type="checkbox"/> Protesi d'anca <input type="checkbox"/> Protesi di ginocchio <input type="checkbox"/> Osteotomie correttive <input type="checkbox"/> Osteosintesi (cielo aperto) per frattura o pseudoartrosi di grossi segmenti <input type="checkbox"/> Artrodesi grossi segmenti <input type="checkbox"/> Osteosintesi per frattura di cotile/bacino o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Oncologica su sede ossea e parti molli <input type="checkbox"/> Ricostruttiva parti molli e osso <p>RACHIDE</p> <input type="checkbox"/> Chirurgia vertebrale maggiore	

FATTORI DI RISCHIO INDIVIDUALI PER LA MALATTIA TROMBOEMBOLICA

<input type="checkbox"/> 1 1 punto per item	<input type="checkbox"/> 1,5 1,5 punti per item	<input type="checkbox"/> 3 3 punti per item	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Malattia Infiammatoria intestinale cronica <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria /BPCO riacutizzata <input type="checkbox"/> Infarto miocardico acuto <input type="checkbox"/> Obesità (BMI>30) <input type="checkbox"/> Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione <input type="checkbox"/> Trombofilia minore ** <input type="checkbox"/> Varici importanti (insufficienza venosa cronica) <input type="checkbox"/> Storia familiare di malattia tromboembolica venosa <input type="checkbox"/> Presenza di CVC <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Recente (<1 mese) chirurgia e/o trauma <input type="checkbox"/> Malattia infettiva acuta <input type="checkbox"/> Apparecchio gessato arti inferiori <input type="checkbox"/> Laccio arti inferiori per <60 min	<input type="checkbox"/> Allettamento (> 72 ore) <input type="checkbox"/> 2 2 punti per item <input type="checkbox"/> Emiplegia o paraplegia da danno neurologico <input type="checkbox"/> Cancro in fase attiva <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva <input type="checkbox"/> Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia <input type="checkbox"/> Scopenso cardiaco III IV classe NYHA <input type="checkbox"/> Storia personale di tromboembolia venosa <input type="checkbox"/> Trombofilia maggiore*** <input type="checkbox"/> Sindrome da anticorpi antifosfolipidi <input type="checkbox"/> Sindrome mieloproliferativa <input type="checkbox"/> Sepsi <input type="checkbox"/> Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto) <input type="checkbox"/> Laccio arti inferiori per >60 min	<input type="checkbox"/> Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)	

* Classificazione basata sui tempi standard di intervento. In caso di durata prolungata considerare una profilassi indipendente dallo score
 ** Eterozigosi per il fattore V Leiden o Mutazione protrombina G20210A
 *** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per il fattore V Leiden o Mutazione protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Rischio globale
 =
TOTALE

PUNTEGGIO COMPLESSIVO:

- 0-1 rischio TEV basso
- 1,5-2 rischio TEV moderato
- >2 rischio alto



VALUTAZIONE FATTORI DI RISCHIO EMORRAGICO

FATTORI DI RISCHIO INDIVIDUALI	RISCHIO	
Ulcera gastroduodenale attiva	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Sanguinamento nei 3 mesi precedenti il ricovero (con causa non risolta)	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Conta piastrinica $\leq 50 \times 10^9/L$	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Età ≥ 85 anni (vs <40 anni)	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Insufficienza epatica (INR $>1,5$)	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Insufficienza renale severa (eGFR $<30 \text{ mL/min/m}^2$)	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Ricovero in unità di cura intensiva o in unità coronarica	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Catetere venoso centrale (CVC)	Basso	<input type="checkbox"/>
Malattia reumatica	Basso	<input type="checkbox"/>
Neoplasia attiva	Basso	<input type="checkbox"/>
Genere maschile	Basso	<input type="checkbox"/>

FATTORI DI RISCHIO CORRELATI ALL'INTERVENTO CHIRURGICO	RISCHIO	
Emorragia difficile da controllare nel corso dell'intervento o anamnesi di precedente episodio emorragico durante precedenti interventi chirurgici	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Dissezione chirurgica estesa	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Revisione chirurgica	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>

NOTE

- a. **La presenza di un rischio emorragico alto non è sufficiente da sola per escludere una profilassi farmacologica.**
- b. **In presenza di fattori di rischio emorragico alto, considerare metodi di profilassi meccanici;**
- c. Valutare attentamente il profilo rischio/beneficio di una profilassi farmacologica in presenza di uno o più rischi intermedi (considerare metodi meccanici);

Terapia anticoagulante prescritta:		
Data:/...../.....	Firma del Medico:		
Eventuali variazioni del rischio trombotico/emorragico?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
Prescritta profilassi a domicilio	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	Durata consigliata giorni
Data:/...../.....	Firma del Medico:		



Anticoagulanti indicati nella profilassi del paziente sottoposto a chirurgia ortopedica: dosaggi e durata della terapia

Indicazione Principio attivo	Pazienti a rischio moderato di TEV		Pazienti a rischio alto di TEV ^[a]	
	Dose/die	Durata (giorni)	Dose/die	Durata (giorni) ^[b]
Bemiparina (Ivor®)	non indicata		3.500 UI	fino a 35 gg
Enoxaparina (Clexane®, Inhixa®, Enoxaparina Rovi®, Ghemaxan®)	2.000 UI	7-10 gg (fino a mobilizzazione)	4.000 UI	
Nadroparina (Fraxiparina®, Seleparina®)	dose in funzione al peso	almeno 10 gg	dose in funzione al peso	
Parnaparina (Fluxum®)	non indicata		4.250 UI	
Fondaparinux ^[c] (Arixtra®)	non indicato		2,5 mg o 1,5 mg ^[d]	
Dabigatran ^{[c][e]} (Pradaxa®)	non indicato		110 mg x 2/die o 75 mg x 2/die ^[f]	
Rivaroxaban ^{[c][e]} (Xarelto®)	non indicato		10 mg/die	CPG: 14 gg CPA: 35 gg
Apixaban ^{[c][e]} (Eliquis®)	non indicato		5 mg/die	CPG: 10-14 gg CPA: 32-38 gg
Edoxaban ^[e] (Lixiana®)	non indicato		non indicato	
Eparina non frazionata	5.000 U.I. x 2-3/die			

[a] Al progressivo aumento del punteggio di rischio superiore a 2, è rafforzata l'indicazione all'uso combinato di mezzi fisici e di farmaci per i quali ci siano prove di maggiore efficacia rispetto alle eparine.

[b] In casi selezionati la profilassi potrà superare i 35 giorni se vi è indicazione medica al prolungamento dell'immobilizzazione. In questi casi la prescrizione dovrà attenersi a quanto previsto dalla normativa vigente in tema di uso off-label dei medicinali (Legge 94/98).

[c] Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux, attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo; per rivaroxaban e apixaban attenersi alla scheda tecnica; non usare dabigatran se previsto mantenimento catetere epidurale.

[d] Fondaparinux 1,5 mg nel caso di insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 20-50 ml/min). Non raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (<20 ml/min).

[e] Nella profilassi del TEV in chirurgia ortopedica, i DOAC hanno **solo** le seguenti indicazioni registrate: chirurgia protesica del ginocchio (CPG) e chirurgia protesica dell'anca (CPA). Edoxaban non ha invece alcuna indicazione in campo ortopedico.

[f] Riduzione della dose secondo i casi riportati in scheda tecnica.

In caso di eparina calcica, controllare la conta piastrinica in 5°, 10° e 15° giornate



Allegato 2

SCHEDA PER LA DEFINIZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO IN PAZIENTE CON TRAUMA NON CHIRURGICO DELL'ARTO INFERIORE (L-TRIP SCORE)

Nome Cognome Età <35 0 35-55 2 ≥ 55 3

FATTORI DI RISCHIO PER LA MALATTIA TROMBOEMBOLICA (TRiP-score modificato)

<p>1 1 punto per item</p> <p><input type="checkbox"/> Sesso maschile</p> <p><input type="checkbox"/> BMI ≥ 25 e < 35 Kg/m2</p> <p><input type="checkbox"/> Comorbidità (artrite reumatoide, insufficienza renale cronica, BPCO, sclerosi multipla)</p>	<p>2 2 punti per item</p> <p><input type="checkbox"/> BMI ≥ 35 Kg/m2</p> <p><input type="checkbox"/> Anamnesi familiare (parenti di primo grado) di TEV</p> <p><input type="checkbox"/> Ospedalizzazione nei precedenti 3 mesi</p> <p><input type="checkbox"/> Allettamento nei precedenti 3 mesi</p> <p><input type="checkbox"/> Interventi chirurgici nei precedenti 3 mesi</p> <p><input type="checkbox"/> Immobilizzazione ginocchio (senza carico)</p>	<p>3 3 punti per item</p> <p><input type="checkbox"/> Diagnosi di neoplasia nei precedenti 5 anni</p> <p><input type="checkbox"/> Gravidanza o puerperio</p> <p><input type="checkbox"/> Diagnosi di polmonite</p> <p><input type="checkbox"/> Trombosi venosa superficiale</p>
	<p>4 4 punti per item</p> <p><input type="checkbox"/> Utilizzo di contraccettivi orali</p> <p><input type="checkbox"/> Gambaletto gessato o tutore a gambaletto (senza carico)</p>	<p>5 5 punti per item</p> <p><input type="checkbox"/> Immobilizzazione completa dal bacino al piede (femoro-podalico)</p>

Rischio globale

=

TOTALE

Punteggio complessivo
 <9 rischio TEV basso
 ≥9: rischio TEV alto

Note:

- I pazienti con trombofilia maggiore (deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, fattore V Leiden o Mutazione G20210A della protrombina in omozigosi o doppia eterozigosi) e quelli con storia personale di tromboembolismo, sono comunque da considerare ad alto rischio di TEV.
- La prescrizione di EBPM/Fondaparinux nel paziente con lesione traumatica (non chirurgica) dell'arto inferiore è sempre off-label. In questi casi la prescrizione dovrà attenersi a quanto previsto dalla normativa vigente in tema di uso off-label dei medicinali (Legge 94/98).



VALUTAZIONE FATTORI DI RISCHIO EMORRAGICO

FATTORI DI RISCHIO INDIVIDUALI	RISCHIO	
Ulcera gastroduodenale attiva	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Sanguinamento nei 3 mesi precedenti il ricovero (con causa non risolta)	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Conta piastrinica $\leq 50 \times 10^9/L$	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Età ≥ 85 anni (vs <40 anni)	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Insufficienza epatica (INR $>1,5$)	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Insufficienza renale severa (eGFR <30 mL/min/m ²)	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Ricovero in unità di cura intensiva o in unità coronarica	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Catetere venoso centrale (CVC)	Basso	<input type="checkbox"/>
Malattia reumatica	Basso	<input type="checkbox"/>
Neoplasia attiva	Basso	<input type="checkbox"/>
Genere maschile	Basso	<input type="checkbox"/>

FATTORI DI RISCHIO CORRELATI ALL'INTERVENTO CHIRURGICO	RISCHIO	
Emorragia difficile da controllare nel corso dell'intervento o anamnesi di precedente episodio emorragico durante precedenti interventi chirurgici	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Dissezione chirurgica estesa	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Revisione chirurgica	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>

NOTE

d. La presenza di un rischio emorragico alto non è sufficiente da sola per escludere una profilassi farmacologica.

e. In presenza di fattori di rischio emorragico alto, considerare metodi di profilassi meccanici. Valutare attentamente il profilo rischio/beneficio di una profilassi farmacologica in presenza di uno o più rischi intermedi (considerare metodi meccanici);

✓ La profilassi nei pazienti con trauma non chirurgico dell'arto inferiore **è sempre off-label** e, pertanto, ci si deve attenere a quanto previsto dalla Legge 94/98.

Terapia anticoagulante prescritta			
Data:/...../.....	Firma del Medico:		
Eventuali variazioni del rischio trombotico/emorragico?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
Prescritta profilassi a domicilio	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	Durata consigliata giorni
Data:/...../.....	Firma del Medico:		



Allegato 3

SCHEDA PER LA DEFINIZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO IN CHIRURGIA GENERALE

Nome	Età	≤40	0	40-	0,5	<input type="checkbox"/>
Cognome.....		59				
Motivo dell'intervento	60-74		1	≥75	1,5	<input type="checkbox"/>
.....						

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TEV*

<u>Chirurgia a rischio basso</u> <input type="checkbox"/>	<u>Chirurgia a rischio medio</u> <input type="checkbox"/>	<u>Chirurgia a rischio elevato</u> <input type="checkbox"/>
COLLO	COLLO	TORACE
<input type="checkbox"/> Exeresi cisti congenite collo	<input type="checkbox"/> Linfettomie cervicali radicali	<input type="checkbox"/> Lobectomia polmonare (open/VATS)
<input type="checkbox"/> Biopsie Linfonodali	MAMMELLA	<input type="checkbox"/> Pneumonectomia (open/VATS)
<input type="checkbox"/> Paratiroidectomia	<input type="checkbox"/> Quadrant. + linfettomia ascellare	<input type="checkbox"/> Timectomia (open/VATS)
<input type="checkbox"/> Emitiroidectomia	<input type="checkbox"/> Mastectomia + linfettomia ascellare	<input type="checkbox"/> Esofagectomia (open/VATS)
<input type="checkbox"/> Tiroidectomia totale	<input type="checkbox"/> Ricostruzioni mammarie complesse	ADDOME E PELVI
<input type="checkbox"/> Rifacimento anastomosi esofagea	<input type="checkbox"/> Mastoplastica riduttiva bilaterale	<input type="checkbox"/> Gastrectomia subtot. (open/VLS)
MAMMELLA	TORACE	<input type="checkbox"/> Gastrectomia totale (open/VLS)
<input type="checkbox"/> Exeresi semplice di lesioni	<input type="checkbox"/> Bullectomia	<input type="checkbox"/> Banding gastrico VLS
<input type="checkbox"/> Quadrantectomia semplice (+BLS)	<input type="checkbox"/> Exeresi semplice di lesioni mediastiniche	<input type="checkbox"/> Gastroplastica McLean VLS
<input type="checkbox"/> Mastectomia semplice (+BLS)	<input type="checkbox"/> Resezioni atipiche (Open/VATS)	<input type="checkbox"/> Sleeve resection VLS
TORACE	ADDOME E PELVI	<input type="checkbox"/> Bypass gastrico VLS
<input type="checkbox"/> Mediastinoscopia	<input type="checkbox"/> Colectistectomia + coledocotomia VLS/ERCP	<input type="checkbox"/> Altre procedure per obesità patologica
<input type="checkbox"/> Toracoscopia medica	<input type="checkbox"/> Colectistectomia VLS+ERCP	<input type="checkbox"/> Trapianto d'organo
ADDOME E PELVI	<input type="checkbox"/> Chirurgia annessiale (open/VLS)	<input type="checkbox"/> Resezione di tenue (open/VLS)
<input type="checkbox"/> Colectistectomia (open/VLS)	<input type="checkbox"/> Chirurgia pelvica femminile minore	<input type="checkbox"/> Resezione colica (open/VLS)
<input type="checkbox"/> Appendicectomia (open/VLS)	<input type="checkbox"/> Funduplicatio (open/VLS)	<input type="checkbox"/> Resezione retto (open/VLS)
<input type="checkbox"/> Ernioplastica ombelicale (open/VLS)	<input type="checkbox"/> Miotomia esofagea (open/VLS)	<input type="checkbox"/> Epatectomia (open/VLS)
<input type="checkbox"/> Plastica di laparoccele VLS	<input type="checkbox"/> Surrenectomia VLS	<input type="checkbox"/> Procedure complesse sulla VBP (open/VLS)
<input type="checkbox"/> Ernioplastica inguinale/crurale open	<input type="checkbox"/> Splenectomia (open/VLS)	<input type="checkbox"/> Pancreasectomia (open/VLS)
<input type="checkbox"/> Chiusura di ileostomia/colostomia	<input type="checkbox"/> PSC- digiunostomia (open/VLS)	<input type="checkbox"/> Surrenectomia open (TFL)
RETTO-ANO	<input type="checkbox"/> Nefrectomia totale (open/VLS)	<input type="checkbox"/> Enucleoresezioni pancreatiche
<input type="checkbox"/> Emorroidectomia	<input type="checkbox"/> Nefrectomia parziale (open/VLS)	
	<input type="checkbox"/> Ernioplastica inguino-curale VLS	



- STAR
- Fisulotomia/Fistolectomia
- Sfinterotomia
- Drenaggio ascesso perianale
- Mucoemorroidopessi (THD, HPS)
- Exeresi locale di lesione ano-rettale
- ARTI**
- Confezione FAV per emodialisi
- Safenectomia
- Plastica di laparocele open
- Viscerolisi (open/VLS)
- Isterectomia semplice
- RETTO-ANO**
- Prolassectomia sec. Delorme
- Plastica fistola retto-vaginale
- Escissioni complesse di lesioni rettali
- ARTI**
- Amputazione gamba
- Amputazione coscia

FATTORI DI RISCHIO INDIVIDUALI PER LA MALATTIA TROMBOEMBOLICA

- | | | |
|--|---|--|
| <p>1 1 punto per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Malattia Infiammatoria intestinale cronica <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria /BPCO riacutizzata <input type="checkbox"/> Infarto miocardico acuto <input type="checkbox"/> Obesità (BMI>30) <input type="checkbox"/> Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione <input type="checkbox"/> Trombofilia minore ** <input type="checkbox"/> Varici importanti (insufficienza venosa cronica) <input type="checkbox"/> Storia familiare di malattia tromboembolica venosa <input type="checkbox"/> Presenza di CVC <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Recente (<1 mese) chirurgia e/o trauma <input type="checkbox"/> Malattia infettiva acuta <input type="checkbox"/> Apparecchio gessato arti inferiori | <p>1,5 1,5 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Allettamento (> 72 ore) <p>2 2 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Emiplegia o paraplegia da danno neurologico <input type="checkbox"/> Cancro in fase attiva <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva <input type="checkbox"/> Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia <input type="checkbox"/> Scompenso cardiaco III IV classe NYHA <input type="checkbox"/> Storia personale di tromboembolia venosa <input type="checkbox"/> Trombofilia maggiore*** <input type="checkbox"/> Sindrome mieloproliferativa <input type="checkbox"/> Sepsi <input type="checkbox"/> Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto) | <p>3 3 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori) <p>Legenda:</p> <p>Classificazione basata sui tempi standard di intervento.</p> <p>* In caso di durata prolungata considerare una profilassi indipendente dallo score</p> <p>** Eterozigosi per il fattore V Leiden o protrombina G20210A</p> <p>*** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per il fattore V Leiden o Mutazione protrombina G20210A o doppia eterozigosi, Sindrome da anticorpi antifosfolipidi</p> |
|--|---|--|

PUNTEGGIO COMPLESSIVO:		
0	rischio TEV basso	
0,5-1	rischio TEV moderato	
1,5-2,5	rischio TEV alto	
≥3	rischio TEV molto alto	

Rischio globale

= **TOTALE**



VALUTAZIONE FATTORI DI RISCHIO EMORRAGICO

FATTORI DI RISCHIO INDIVIDUALI	RISCHIO	
Ulcera gastroduodenale attiva	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Sanguinamento nei 3 mesi precedenti il ricovero (con causa non risolta)	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Conta piastrinica $\leq 50 \times 10^9/L$	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Età ≥ 85 anni (vs <40 anni)	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Insufficienza epatica (INR $>1,5$)	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Insufficienza renale severa (eGFR <30 mL/min/m ²)	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Ricovero in unità di cura intensiva o in unità coronarica	Intermedio ^(c)	<input type="checkbox"/>
Catetere venoso centrale (CVC)	Basso	<input type="checkbox"/>
Malattia reumatica	Basso	<input type="checkbox"/>
Neoplasia attiva	Basso	<input type="checkbox"/>
Genere maschile	Basso	<input type="checkbox"/>

FATTORI DI RISCHIO CORRELATI ALL'INTERVENTO CHIRURGICO	RISCHIO	
Emorragia difficile da controllare nel corso dell'intervento o anamnesi di precedente episodio emorragico durante precedenti interventi chirurgici	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Dissezione chirurgica estesa	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>
Revisione chirurgica	Alto ^{(a) (b)}	<input type="checkbox"/>

NOTE

- f. La presenza di un rischio emorragico alto non è sufficiente da sola per escludere una profilassi farmacologica.**
- g. In presenza di fattori di rischio emorragico alto, considerare metodi di profilassi meccanici;**
- h. Valutare attentamente il profilo rischio/beneficio di una profilassi farmacologica in presenza di uno o più rischi intermedi (considerare metodi meccanici);

Terapia anticoagulante prescritta da:			
Data:/...../.....		Firma del Medico:	
Prescritta profilassi a domicilio	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	Durata consigliata giorni
<input type="checkbox"/> Profilassi non applicata a causa di			
Data:/...../.....		Firma del Medico:	



Anticoagulanti indicati nella profilassi del paziente sottoposto a chirurgia generale: dosaggi e durata della terapia

Indicazione Principio attivo	Pazienti a rischio moderato di TEV (dose/die)	Durata (giorni)	Pazienti a rischio alto/molto alto di TEV (dose/die) ^[a]	Durata (giorni)
Bemiparina (<i>Ivor</i> ®)	2.500 UI	fino a 10 gg	non indicata	-
Enoxaparina (<i>Clexane</i> ®, <i>Inhixa</i> ®, <i>Enoxaparina Rovi</i> ®, <i>Ghemaxan</i> ®)	2.000 UI	fino a 10 gg	4.000 UI	Fino a 10 gg ^[b]
Nadroparina (<i>Fraxiparina</i> ® <i>Seleparina</i> ®)	2.850 UI			
Parnaparina (<i>Fluxum</i> ®)	3.200 UI			
Fondaparinux (<i>Arixtra</i> ®) ^[c]	non indicato	-	2,5 mg o 1,5 mg ^[d]	
Eparina non frazionata	5.000 U.I. x 2-3/die			

[a] Al progressivo aumento del punteggio di rischio sopra 3, è rafforzata l'indicazione all'uso combinato di mezzi fisici e di farmaci per i quali ci siano prove di maggiore efficacia rispetto alle eparine.

[b] La durata deve essere estesa fino a 4 settimane per tutti gli interventi di chirurgia oncologica addominale o pelvica e potrebbe essere estesa in pazienti sottoposti ad altra chirurgia oncologica con rischi aggiuntivi di TEV.

[c] Fondaparinux indicato nel caso di anamnesi positiva per HIT, allergia, con inizio postoperatorio. Per la rimozione di catetere epidurale in corso di Fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

[d] Fondaparinux è indicato solo nella chirurgia addominale. Prevedere nel caso di insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 20-50 ml/min), la riduzione del dosaggio a 1,5 mg. Non raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (<20 ml/min).

In caso di eparina calcica, controllare la conta piastrinica in 5°, 10° e 15° giornate



Allegato 4

SCHEDA PER LA DEFINIZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NEL PAZIENTE MEDICO, NON CHIRURGICO (PADUA PREDICTION SCORE)

Nome Cognome Et  0-69 ≥ 70

FATTORI DI RISCHIO PER LA MALATTIA TROMBOEMBOLICA

<input type="text" value="1"/> 1 punto per item	<input type="text" value="2"/> 2 punti per item	<input type="text" value="3"/> 3 punti per item
<input type="checkbox"/> Insufficienza cardiaca e/o respiratoria	<input type="checkbox"/> Trauma e/o chirurgia recente (≤1 mese)	<input type="checkbox"/> Cancro attivo*
<input type="checkbox"/> Infarto miocardico acuto o ictus cerebrale ischemico		<input type="checkbox"/> Pregresso TEV (con esclusione trombosi venosa superficiale)
<input type="checkbox"/> Infezione acuta e/o malattia reumatologica		<input type="checkbox"/> Mobilit� ridotta**
<input type="checkbox"/> Obesit� (BMI ≥ 30 Kg/m2)		<input type="checkbox"/> Trombofilia maggiore***
<input type="checkbox"/> Terapia ormonale in corso		

* metastasi locali o distanti e/o chemioterapia o radioterapia effettuata negli ultimi 6 mesi

** immobilizzazione a letto o possibilit  di accedere solo al bagno (sia per limitazioni dovute alla patologia che per ordine medico) per almeno 3 giorni

*** portatori di deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, fattore V Leiden o variante G20210A della protrombina in omozigosi o doppia eterozigosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Rischio globale
=
TOTALE

Punteggio complessivo:
<4 rischio TEV basso
≥4 rischio TEV alto

FATTORI DI RISCHIO EMORRAGICO (Score IMPROVE)

	Et� <40 <input type="text" value="0"/>	40-84 <input type="text" value="1,5"/>	≥ 85 <input type="text" value="3,5"/>	<input type="text"/>
<input type="text" value="1"/> 1 punto per item	<input type="text" value="2"/> 2 punti per item	<input type="text" value="4"/> 3 punti per item		
<input type="checkbox"/> Insufficienza renale moderata (GFR 30-59 mL/min/m ²)	<input type="checkbox"/> Cancro attivo	<input type="checkbox"/> Conta piastrinica < 50 X 10 ⁹ /L		
<input type="checkbox"/> Sesso maschile	<input type="checkbox"/> Malattia reumatologica	<input type="checkbox"/> Emorragia recente (entro 3 mesi)		
	<input type="text" value="2,5"/> 2,5 punti per item	<input type="text" value="4,5"/> 4,5 punti per item		
	<input type="checkbox"/> Catetere venoso centrale	<input type="checkbox"/> Ulcera gastroduodenale in fase attiva		
	<input type="checkbox"/> Ricovero in unit� di terapia intensiva /area critica			
	<input type="checkbox"/> Insufficienza renale severa (GFR <30 ml/min/m ²)			
	<input type="checkbox"/> Insufficienza epatica (INR > 1,5)			

Rischio globale
=
TOTALE

Punteggio complessivo:
≥ 7 punti = pazienti ad aumentato rischio di sanguinamenti

La presenza di un rischio emorragico alto non   sufficiente da sola per escludere una profilassi farmacologica

Terapia anticoagulante prescritta:

Data:/...../..... Firma del Medico:
Eventuali variazioni del rischio trombotico/emorragico? SI NO

Prescritta profilassi a domicilio SI NO Durata consigliatagiorni

Data:/...../..... Firma del Medico:



Anticoagulanti indicati nella profilassi del TEV nel paziente medico, non dosaggi e durata della terapia

Indicazione Principio attivo	Pazienti a alto rischio di TEV (dose/die)	Durata (giorni) ^[a]
Enoxaparina (<i>Clexane®</i> , <i>Inhixa®</i> , <i>Enoxaparina Rovi®</i> , <i>Ghemaxan®</i>)	4.000 UI	7-14 gg
Parnaparina (<i>Fluxum®</i>)	4.250 UI	7- 14 gg
Fondaparinux (<i>Arixtra®</i>)	2,5 o 1,5 mg ^[b]	
Eparina non frazionata	5000 UI x 2-3/die	7-14 gg

[a] In casi selezionati di prolungamento dell'immobilizzazione la profilassi potrà essere estesa oltre i 14 giorni.

In ogni caso la terapia farmacologica non può essere continuativa e l'eventuale prolungamento oltre i 28 giorni, non è raccomandato.

In pazienti selezionati con alto rischio emorragico, va valutato l'utilizzo di dispositivi a compressione pneumatica intermittente.

In questi casi la prescrizione dovrà attenersi a quanto previsto dalla normativa vigente in tema di uso off-label dei medicinali (Legge 94/98).

[b] Fondaparinux 1,5 mg nel caso di insufficienza renale moderata (clearance creatinina 20-50 ml/min). Non raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance creatinina <20 ml/min).



APPENDICE

METODOLOGIA DI RICERCA

Quesito 1. Come viene valutato il rischio tromboembolico in un paziente da sottoporre a chirurgia ortopedica e qual è lo schema di profilassi?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> ● Pazienti adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore (chirurgia a seguito di frattura di femore: es. protesi di ginocchio e anca; chirurgia della colonna vertebrale; ricostruzioni capsulo-legamentose e tendinee; osteomieliti). ● Pazienti adulti sottoposti a chirurgia ortopedica minore (es. artroscopia del ginocchio; immobilizzazione a seguito di chirurgia per frattura degli arti inferiori; interventi su parti molli; piccole biopsie).
I	<ul style="list-style-type: none"> ● Eparina a basso peso molecolare (EBPM), eparina non frazionata (ENF), fondaparinux, anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC).
C	<ul style="list-style-type: none"> ● Placebo o assenza di trattamento profilattico o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento.
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare. ● Mortalità. <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti).

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova":

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Forster R and Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD004179. 2. Dong K et al. Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD005134. 3. Venker BT et al. Safety and efficacy of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. The Journal of Arthroplasty 2017; 32: 645-52. 4. Ma G et al. Direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: a meta-analysis of 6 randomized clinical trial. Thrombosis Research 2015; 135: 814-22. 5. Sun Y et al. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a systematic review and meta-analysis. Arthroscopy. 2014; 30: 406-12. 6. Perrotta C. et al. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 5. Art. No.: CD005259. 7. Huanh et al. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin after knee arthroscopy: a meta-analysis. Plos One 2018; 13: e0197868.
---------------------------------------	---



RCT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eriksson BI et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. <i>N Eng J Med</i> 2001; 345: 1298-304. 2. Lassen MR et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. <i>Lancet</i>. 2002; 359: 1721-6. 3. Lassen MR et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. <i>Lancet</i> 2010; 375:807-15. 4. Lassen MR et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. <i>N Eng J Med</i> 2010; 363-2487-98. 5. Eriksson BI et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. <i>J Thromb Haemost</i> 2007; 5: 2178-85. 6. Eriksson BI et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double blind, non-inferiority trial. <i>Lancet</i> 2007; 370: 949-56. 7. Eriksson BI et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. <i>Thromb Haemost</i> 2011; 105: 721-9. 8. Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparina for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. <i>N Engl J Med</i> 2008; 358: 2765. 9. Kakkar AK et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2008; 372:3. 10. Lassen MR et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. <i>N Engl J Med</i> 2008; 358: 2276.
-----	--

Quesito 2. Come viene valutato il rischio tromboembolico nel paziente non chirurgico con lesione traumatica dell'arto inferiore?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> ● Pazienti adulti non sottoposti a chirurgia, con lesione traumatica dell'arto inferiore (con gessatura o tutore)
I	<ul style="list-style-type: none"> ● EBPM, fondaparinux;
C	<ul style="list-style-type: none"> ● Placebo o assenza di trattamento profilattico o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento.
O	<p><i>Primario:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incidenza di trombosi venosa profonda, embolia polmonare.

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova":

Revisioni sistematiche	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2017 Aug 6;8(8):CD006681. doi: 10.1002/14651858.CD006681.pub4. 2. Horner D, Stevens JW, Pandor A, Nokes T, Keenan J, de Wit K, Goodacre S. Pharmacological thromboprophylaxis to prevent venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization after injury: systematic review and network meta-analysis. <i>J Thromb Haemost</i>. 2020 Feb;18(2):422-438. doi: 10.1111/jth.14666
RCT	<p>Nemeth B, van Adrichem R, Nelissen R, le Cessie S, Cannegieter SC. Individualized Thromboprophylaxis in Patients with Lower-Leg Cast Immobilization-A Validation and Subgroup Analysis in the POT-CAST Trial. <i>Thromb Haemost</i>. 2019 Sep;119(9):1508-1516. doi: 10.1055/s-0039-1693410.</p>



Studi osservazionali	Nemeth B et al. Venous thrombosis risk after cast immobilization of the lower extremities and validation of a clinical prediction score, L-TRiP(cast), in three population-based-case studies. PLoS Med. 2015; 12: e1001899.
----------------------	--

Quesito 3. Come viene valutato il rischio tromboembolico in un paziente da sottoporre a chirurgia generale e qual è lo schema di profilassi?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti adulti sottoposti a chirurgia generale.
I	<ul style="list-style-type: none"> Eparina a basso peso molecolare (EBPM), eparina non frazionata (ENF), fondaparinux.
C	<ul style="list-style-type: none"> Placebo o assenza di trattamento profilattico o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento.
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare. Mortalità. <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti).

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova":

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	<ol style="list-style-type: none"> JA Caprini. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. The American Journal of Surgery. Vol 199, No 15, January 2010. JA Caprini. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon 2005; 51:70-78. Anderson FA. Risk factor for venous thromboembolism. Circulation 2003;107:S9-16. Pavon JM et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. The Journal of Arthroplasty 31 (2016) 524-532. Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. British Journal of Surgery 2001, 88: 913-30. Fagarasanu A et al. Role of extended thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgery in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2016; 23: 1422-30. Felder S et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery (Review). Cochrane Database Syst Rev 2019. 11, CD004318.
RCT	<ol style="list-style-type: none"> Shalhoub J, Lawton R, Hudson J, Baker C, Bradbury A, Dhillon K, et al. Compression stockings in addition to low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in surgical inpatients requiring pharmacoprophylaxis: the GAPS non-inferiority RCT. Health Technol Assess 2020;24(69). Vedovati MC, Beccattini C, Rondelli F, et al. A randomized study on 1 week versus four weeks prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. Ann. Surg. 2014;259:665-9. Agnelli G et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. Br J Surg 2005; 92: 1212-20.
Studi osservazionali	<ol style="list-style-type: none"> Bahl V et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010; 251: 344-50. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and



	<p>vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg 2004 (6): 1211 – 1221.</p> <p>3. Di Minno G et al. First Ambulatory Screening OnThromboembolism (fast) Study Group. The First Ambulatory Screening on Thromboembolism (FAST): a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. Jthromb Haemost 2005; 3: 1459-1466.</p> <p>4. Samama M M et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgery patients. Haematologica 2006; 91: 64-70.</p>
--	--

Quesito 4. Come viene valutato il rischio tromboembolico nel paziente medico (“internistico”) non chirurgico e qual è lo schema di profilassi?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> ● Pazienti adulti non chirurgici (paziente “medico”, internistico affetto da patologia acuta cardiaca, respiratoria, reumatologica, in terapia intensiva, cronicamente allettato)
I	<ul style="list-style-type: none"> ● Eparina a basso peso molecolare (EBPM), eparina non frazionata (ENF), fondaparinux.
C	<ul style="list-style-type: none"> ● Placebo o assenza di trattamento profilattico o altro trattamento farmacologico diverso dall’intervento.
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare ● Mortalità <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti)

Classificazione degli articoli per la definizione dei “Livelli di prova”:

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	<ol style="list-style-type: none"> 1. D’Ambrosio L et al. Anticoagulation for central venous catheters in patients with cancer. N Engl J Med 2014; 347: 1362-3. 2. Alikhan R et al. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction) (Review). Cochrane Database of Systematic Review 2014, Issue 5. Art. No.: CD003747. 3. Clarke MB et al. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers (Review). Cochrane Database of Systematic Review 2016, Issue 9. Art. No.: CD004002.
RCT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Samama MM et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med 1999; 341: 793-800. 2. The PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trial Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. N Eng j Med 2011; 364:1305-14. 3. Cohen AT et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo-controlled trial. BMJ. 2006; 332: 325-9. 4. Hull RD et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mortality. Ann Intern Med. 2010; 153: 8-18.
Studi osservazionali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010; 8: 2450-7.



Quesito 5. Qual è lo schema di trattamento del TEV (TVP e EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non oncologici ed oncologici e quali sono le evidenze in termini di efficacia e sicurezza delle opzioni terapeutiche disponibili?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome)

P	<ul style="list-style-type: none"> ● Pazienti adulti, non oncologici o oncologici, con diagnosi confermata di TEV (TVP e/o EP). ● Per la profilassi secondaria: pazienti con storia pregressa di TEV.
I	<ul style="list-style-type: none"> ● Eparina a basso peso molecolare (EBPM), eparina non frazionata (ENF), fondaparinux, anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC).
C	<ul style="list-style-type: none"> ● Placebo o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento.
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare. ● Mortalità. <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti).

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova"

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Robertson L and Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No: CD001100. 2. Andras A et al. Vitamin K antagonists versus low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD002001. 3. Brandao GMS et al. Pentasaccharides for the treatment of deep vein thrombosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; Issue 12. Art. No.: CD011782. 4. Robertson L et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD010956. 5. Loffredo L et al. New oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism: are they safer than vitamin K antagonists? A meta-analysis of the interventional trials. Intern Emerg Med. 2015; 10: 499-506. 6. Van Der Hulle T et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonist in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2014; 12: 320-8. 7. Marik PE and Cavallazzi R. Extended anticoagulant and aspirin treatment for the secondary prevention of thromboembolic disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015; 10: e0143252. 8. Mai V et al. Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis. PLoS ONE 2019; 14: e0214134. 9. Hakoum MB et al., Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer (Review). Cochrane Database of Syst Rev 2018, 1. 10. Kahale LA et al., Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer (Review). Cochrane Database of Syst Rev 2018, 6(6): CD006650. 11. Louzada ML et al. Efficacy of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. Thrombosis Research 2009; 123: 837-44. 12. Rossel A et al. Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. PLoS ONE 2019 14(3): e0213940.
---------------------------------------	--



	13. Haykal T et al, Direct oral anticoagulant versus low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Thromb Res.</i> 2020 Jun 18; 194:57-65.
RCT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Young AM et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). <i>J Clin Oncol</i> 2018;36(20):2017–2023. 2. Raskob GE et al; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. <i>N Engl J Med</i> 2018;378(07):615–624. 3. McBane RD et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. <i>J Thromb Haemost</i> 2020;18(02):411–421. 4. Agnelli G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. <i>N Engl J Med</i> 2020;382(17):1599–1607. 5. Decousus H et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. <i>N Engl J Med</i> 2010; 363: 1222-32.
Studi osservazionali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thromboembolism. <i>Blood</i> 2002; 100: 3484-8. 2. Hutten BA et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalised ratio. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18: 3078-83.

Quesito 6. Quali sono gli usi off-label autorizzati secondo la legge 648/96 e quali sono le evidenze?

Quesito 6.a. EBPM nella profilassi del tromboembolismo in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio di tromboembolismo (Khorana >3).

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> ● Pazienti adulti, oncologici non sottoposti ad interventi chirurgici per cancro ● Pazienti oncologici ambulatoriali che ricevono chemioterapia
I	<ul style="list-style-type: none"> ● EBPM
C	<ul style="list-style-type: none"> ● Placebo o assenza di trattamento profilattico o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incidenza di tromboembolismo venoso (TEV), trombosi venosa profonda (TVP), embolia Polmonare (EP) ● Mortalità <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti)

Classificazione degli articoli per la definizione dei “Livelli di prova”:

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Akl ET et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. <i>Cochrane database of Systematic Reviews</i> 2014; 12. CD006652. 2. Di Nisio M ROSE et al primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. <i>Cochrane database of Systematic Reviews</i> 2016; 12. CD008500. 3. Che DH et al. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin use for cancer treatment: a meta-analysis. <i>Eur J Intern Med</i> 2013; 24: 433-9. 4. Barbarawi M et al. The role of anticoagulation in venous thromboembolism primary prophylaxis in patients with malignancy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Thromb Res</i> 2019 181:36-45.
---------------------------------------	---



RCT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perry JR et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin versus low-molecular weight heparin (LMWH) thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. <i>Journal of Thrombosis and Hemostasis</i> 2010; 8: 1959-65. 2. Larocca A et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. <i>Blood</i> 2012; 119:933-9. 3. Palumbo A et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011; 29: 986-93.
Studi osservazionali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Silverstein MD et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. <i>Arch Intern Med</i> 1998; 158: 585-93. 2. Chew HK et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. <i>Arch Internal Med</i> 2006; 166: 458-64. 3. Khorana AA et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. <i>Blood</i> 2008; 111: 4902-7.

Quesito 6b. EBPM nella profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; *Outcome*):

P	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti gravide o in puerperio • Pazienti con pregresso evento di TEV idiopatico o in corso di trattamento con estrogeni • Pazienti con pregressi aborti ricorrenti in presenza di documentata trombofilia • Pazienti con storia di una o più morti endouterine del feto (MEF) • Pazienti con precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placente normalmente inserite • Pazienti con valvole cardiache meccaniche • Pazienti con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi • Pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi
I	<ul style="list-style-type: none"> • EBPM
C	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo o assenza di trattamento profilattico o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare. • Mortalità <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti).

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova":

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bain E et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period (review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 2. Art. No.: CD001689. 2. de Jong PG et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia (review). <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014: CD004734. 3. Rodger MA et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials <i>Lancet</i> 2016; 338: 2629-41. 4. Steinberg LZ et al. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women
---------------------------------------	--



	<p>with mechanical heart valves. J Am Coll Cardiol. 2017. META-ANALISI</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Xu Z et al. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. Canadian Journal of Cardiology 2016; 32: 1248.e1-1248.e9 6. Croles FN et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. BMJ 2017;359: j4452 doi: 10.1136/bmj.j4452. 7. Skeith L et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. Blood. 2016; 127: 1650-55. 8. Mak A et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression Rheumatology 2010; 49: 281-88. 9. Bala MM et al., Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies. Cochrane Database Syst Rev 2018; 13.
RCT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gates S et al. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low-molecular-weight heparin. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191: 1296-303. 2. Howell R et al. The risk of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology 1983; 90:1124-8. 3. Pettila V et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. Thromb Res 1999; 96: 275-82.
Studi osservazionali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Heit JA et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med 2005; 143: 697-706.

Quesito 6c. Trattamento del TEV nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging):

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> ● Pazienti adulti, sottoposti a terapia ponte con EBPM ● Pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di TEV ● Pazienti portatori di valvole meccaniche con INR <1,5
I	<ul style="list-style-type: none"> ● EBPM
C	<ul style="list-style-type: none"> ● AVK o altro trattamento farmacologico
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare. ● Mortalità <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti)

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova":



Revisioni sistematiche e Meta-analisi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spyropoulos AC and Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing elective procedure or surgery. <i>Blood</i> 2012; 120: 2954-62. 2. Rechenmacher SJ and Fang JC. Bridging anticoagulation. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2015; 66: 1392-403 3. 3. Siegal D et al. Circulation. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists. Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. <i>Circulation</i>. 2012; 126: 1630-9. 4. Du L et al. Perioperative anticoagulation management in patients on chronic oral anticoagulation therapy undergoing cardiac devices implantation: a meta-analysis. <i>PACE</i> 2014; 37: 1573-86.
RCT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Douketis JD et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. <i>N Engl J Med</i>. 2015; 373: 823-33.

Fonti secondarie di letteratura scientifica biomedica, evidence based medicine (linee guida, position paper, documenti di consenso), delle società scientifiche, nazionali ed internazionali, per la definizione della “Forza della raccomandazione”.

- Falck-Ytter Y et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. *CHEST* 2012; 141: e278-e325.
- Biggi F et al. II consensus intersocietario sulla profilassi antitrombotica in ortopedia e traumatologia. *Lo Scalpello* 2012; 26: 160-70. Erratum a: II consensus intersocietario sulla profilassi antitrombotica in ortopedia e traumatologia. *Lo Scalpello* 27, 32 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11639-013-0019-7>
- Randelli F et al. II intersocietary consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopaedics and traumatology. *J Orthopaed Traumatol* 2013; 14: 1-3.
- Hill J et al. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010; 340: C95.
- Gould MK et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. *CHEST* 2012; 141: e227S-e277S.
- Venous thromboembolism – reducing the risk: NICE guideline DRAFT (February 2015).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venous Thromboembolism in Over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. London: NICE; 2019. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng89 (accessed 24 October 2019).
- Siragusa S et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2012; 129: e171-6.
- Key NS et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008;133:381S– 453S.
- Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2002;16:1121–1143.
- Collen JF et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. A metaanalysis. *CHEST* 2008; 134: 237-49.
- Kahn SR et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. *CHEST* 2012; 141: e195s-e226S.
- Decousus H et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients findings from the IMPROVE Investigators. *CHEST* 2011; 139: 69-79.
- Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK, et al. American College of Chest Physicians. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e185S–e194S.
- Nicolaidis AN et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. *Int Angiol*. 2013; 32: 111-260.
- Hostler DC et al. Validation of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism Bleeding Risk Score. *CHEST* 2016; 149: 372-9.
- AIOM. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi. Linee guida. Edizione 2020.
- Watson HG and Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2011; 152: 31-4.
- FCSA 2016. Guida alla terapia antitrombotica.
- Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *CHEST* 2012; 141: e419S-e494S.



- Kearon C, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-352.
- Mazzolai L et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal* 2017; 00: 1-14.
- Konstantinides SV et al. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart J* 2020: 41, 543-603.
- Lyman GH et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5:927-974.
- Vedovati MC et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer. *CHEST* 2015; 147: 475-83.
- Mandalà M et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical practice Guidelines. *Annal Oncol* 2011; 22: vi85-92.
- Bates SM et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *CHEST* 2012; 141: e691S-e736S.
- Linnemann B et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa* 2016; 45; 87-101.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a 2015.
- Douketis JD et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141: e326-e350.
- Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2018; 39: 1330-93.
- Doherty JU et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 871-98.
- Andrade, Jason G., et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*, 2020, 36.12: 1847-1948.
- Keeling D et al. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *British Journal of Haematology* 2016; 175: 602-13.

METODOLOGIA UTILIZZATA PER IL CONFRONTO DEI COSTI DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM)

Il confronto dei costi è stato fatto considerando i principi attivi e il dosaggio di mantenimento raccomandato in scheda tecnica applicando i seguenti criteri:

- dosaggio coerente con la posologia prevista (quando il dosaggio da somministrare è in funzione del peso, è stato considerato un paziente adulto di 70 kg);
- medicinale biosimilare a minor costo (confrontato con il corrispettivo originator) e/o costo SSN inferiore

Il costo è giornaliero e comprensivo dell'IVA. Il prezzo è stato calcolato sulla base del prezzo SSN inferiore: prezzo da gara regionale farmaci o prezzi massimi SSN.

Nel calcolo non sono stati considerati eventuali accordi negoziali (MEA). Non sono stati considerati inoltre i costi correlati alla somministrazione/dispensazione (es. costi per infusione, costo del servizio DPC, etc.).



BIBLIOGRAFIA

- ¹ Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 585-93.
- ² Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 3-14.
- ³ Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004; 363: 1925-33.
- ⁴ Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA* 2014; 312: 259-68.
- ⁵ Health Search-Database 2004.
- ⁶ Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007; 44: 62-9.
- ⁷ Heit JA Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12: 464-74.
- ⁸ Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756-64.
- ⁹ Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19-25.
- ¹⁰ Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2017; 117: 57-65.
- ¹¹ Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *CHEST* 2001; 119:132S-175S.
- ¹² Gussoni G, Campanini M, Silingardi M, et al. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. *Thromb Haemost* 2009; 101: 893-901.
- ¹³ Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371:387-94.
- ¹⁴ Goldhaber SZ, Tapson VF; DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93:259.
- ¹⁵ Piano nazionale linee guida. Available from url: <http://www.snlg-iss.it/PNLG/>.
- ¹⁶ Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. *CHEST* 2012; 141: e278-e325.
- ¹⁷ Biggi F, Randelli F, Romanini E, et al. Il consensus intersocietario sulla profilassi antitrombotica in ortopedia e traumatologia. *Lo Scalpello* 2012; 26: 160-70.
- ¹⁸ Randelli F, Romanini E, Biggi F, et al. Il intersocietary consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopaedics and traumatology. *J Orthopaed Traumatol* 2013; 14: 1-3.
- ¹⁹ Forster R and Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD004179.
- ²⁰ Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010; 340: C95.
- ²¹ Dong K, Song Y, Li X, et al. Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD005134.
- ²² Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Eng J Med* 2001; 345: 1298-304.
- ²³ Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet.* 2002; 359: 1721-6.
- ²⁴ Venker BT, Ganti BR, Lin H, et al. Safety and efficacy of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *The Journal of Arthroplasty* 2017; 32: 645-52.
- ²⁵ Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375:807-15.
- ²⁶ Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Eng J Med* 2010; 363:2487-98.
- ²⁷ Ma G, Zhang R, Wu X, et al. Direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: a meta-analysis of 6 randomized clinical trial. *Thrombosis Research* 2015; 135: 814-22.
- ²⁸ Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85.
- ²⁹ Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56.
- ³⁰ Eriksson BI Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011; 105: 721-9.
- ³¹ Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765.
- ³² Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:3.
- ³³ Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2276.
- ³⁴ Sun Y, Chen D, Xu Z, et al. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy.* 2014; 30: 406-12.



- ³⁵ Perrotta C., Chahla J, Badariotti G, et al. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 5. Art. No.: CD005259.
- ³⁶ Huanh, Tian JL, Yang XT, et al. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin after knee arthroscopy: a meta-analysis. *Plos One* 2018; 13: e0197868.
- ³⁷ Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 6;8(8):CD006681. doi: 10.1002/14651858.CD006681.pub4.
- ³⁸ Horner D, Stevens JW, Pandor A, et al. Pharmacological thromboprophylaxis to prevent venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization after injury: systematic review and network meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020 Feb;18(2):422-438. doi: 10.1111/jth.14666.
- ³⁹ Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A, et al. Venous thrombosis risk after cast immobilization of the lower extremity: derivation and validation of a clinical prediction score, L-TRIP(cast), in three population-based-case-control-studies. *PLoS Med.* 2015; 12: e1001899.
- ⁴⁰ Nemeth B, van Adrichem R, Nelissen R, et al. Individualized Thromboprophylaxis in Patients with Lower-Leg Cast Immobilization-A Validation and Subgroup Analysis in the POT-CAST Trial. *Thromb Haemost.* 2019 Sep;119(9):1508-1516. doi: 10.1055/s-0039-1693410.
- ⁴¹ Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e227S–e277S.
- ⁴² JA Caprini. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *The American Journal of Surgery.* Vol 199, No 15, January 2010.
- ⁴³ JA Caprini. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51:70-78.
- ⁴⁴ V. Bahl, Hu HM, Henke PK, et al. A validation Study of retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg* 2010; 251:344-350.
- ⁴⁵ Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg.* 2007; 204 (6): 1211 – 1221.
- ⁴⁶ Venous thromboembolism – reducing the risk: NICE guideline DRAFT (February 2015).
- ⁴⁷ Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, et al. First Ambulatory Screening On Thromboembolism (fast) Study Group. The First Ambulatory Screening on Thromboembolism (FAST): a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *Jthromb Haemost* 2005; 3: 1459-1466.
- ⁴⁸ Anderson FA, Spencer FA. Risk factor for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:S9-16.
- ⁴⁹ Samama M M, Dahl OE, Mismetti P, et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgery patients. *Haematologica* 2006; 91: 64-70.
- ⁵⁰ Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest.* 2011;139(1):69-79. doi:10.1378/chest.09-3081
- ⁵¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venous Thromboembolism in Over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. London: NICE; 2019. URL:www.nice.org.uk/guidance/ng89 (accessed 24 October 2019).
- ⁵² Shalhoub J, Iawton R, Hudson J et al. Compression stockings in addition to low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in surgical inpatients requiring pharmacoprophylaxis: the GAPS non-inferiority RCT. *Health Technol Assess* 2020;24(69).
- ⁵³ Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *The Journal of Arthroplasty* 31 (2016) 524–532.
- ⁵⁴ Siragusa S, Armani U, Carpenedo M, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2012; 129: e171-6.
- ⁵⁵ Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.
- ⁵⁶ Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008;133:381S– 453S.
- ⁵⁷ Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2002;16:1121–1143.
- ⁵⁸ Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK, et al. American College of Chest Physicians. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e185S–e194S.
- ⁵⁹ Vedovati MC, Beccattini C, Rondelli F, et al. A randomized study on 1 week versus four weeks prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2014;259:665-9.
- ⁶⁰ AIOM. Linee guida Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi. Edizione 2020.
- ⁶¹ Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *British Journal of Surgery* 2001, 88: 913-30.
- ⁶² Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212-20.
- ⁶³ Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, et al. Role of extended thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgery in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1422-30.
- ⁶⁴ Felder S, Rasmussen MS, King R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2019. 11, CD004318.



- ⁶⁵ Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. *CHEST* 2012; 141: e195s-e226S.
- ⁶⁶ Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 2450-7.
- ⁶⁷ Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. *Int Angiol.* 2013; 32: 111-260.
- ⁶⁸ Hostler DC, Marx ES, Moores LK, et al. Validation of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism Bleeding Risk Score. *CHEST* 2016; 149: 372-9.
- ⁶⁹ Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion, VIII edizione. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. 2016.
- ⁷⁰ Turpie AG, Hull RD, Schellong SM, et al. EXCLAIM Investigators. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study. *Stroke* 2013; 44: 249-51.
- ⁷¹ AIOM. Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi. Linee guida. Edizione 2020.
- ⁷² D'Ambrosio L, Aglietta M, Grignani G. et al. Anticoagulation for central venous catheters in patients with cancer. *N Engl J Med* 2014; 347: 1362-3.
- ⁷³ Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
- ⁷⁴ Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction) (Review). *Cochrane Database of Systematic Review* 2014, Issue 5. Art. No.: CD003747.
- ⁷⁵ The PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trial Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Eng J Med* 2011; 364:1305-14.
- ⁷⁶ Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo-controlled trial. *BMJ.* 2006; 332: 325-9.
- ⁷⁷ Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mortality. *Ann Intern Med.* 2010; 153: 8-18.
- ⁷⁸ Watson HG and Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2011; 152: 31-4.
- ⁷⁹ Clarke MB, Broderick C, Hopewell S, et al. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers (Review). *Cochrane Database of Systematic Review* 2016, Issue 9. Art. No.: CD004002.
- ⁸⁰ FCSA 2016. Guida alla terapia antitrombotica.
- ⁸¹ Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *CHEST* 2012; 141: e419S-e494S.
- ⁸² Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *CHEST* 2016; 149:315-352.
- ⁸³ Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal* 2017; 00: 1-14.
- ⁸⁴ Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart J* 2020; 41, 543-603.
- ⁸⁵ Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5:927-974.
- ⁸⁶ Robertson L and Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD001100.
- ⁸⁷ Andras A, Sala Tenna A, Stewart M. Vitamin K antagonists versus low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD002001.
- ⁸⁸ Brandao GMS, Junqueira DR, Rollo HA, et al. Pentasaccharides for the treatment of deep vein thrombosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 12. Art. No.: CD011782.
- ⁸⁹ Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD010956.
- ⁹⁰ Loffredo L, Perri L, Del Ben M, et al. New oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism: are they safer than vitamin K antagonists? A meta-analysis of the interventional trials. *Intern Emerg Med.* 2015; 10: 499-506.
- ⁹¹ Van Der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonist in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 320-8.
- ⁹² Marik PE and Cavallazzi R. Extended anticoagulant and aspirin treatment for the secondary prevention of thromboembolic disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0143252.
- ⁹³ Mai V, Bertoletti L, Cucherat M, et al. Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis. *PLoS ONE* 2019; 14: e0214134.
- ⁹⁴ Hakoum MB, Kahale LA, Tsolakian IG, et al., Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2018, 1.
- ⁹⁵ Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, et al., Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2018, 6(6): CD006650.
- ⁹⁶ Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer. *CHEST* 2015; 147: 475-83.
- ⁹⁷ Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thromboembolism. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
- ⁹⁸ Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalised ratio. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-83.



- ⁹⁹ Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists for long-term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thrombosis Research* 2009; 123: 837-44.
- ¹⁰⁰ Rossel A, Robert-Ebadi H, Combescurie C, et al. Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 2019 14(3): e0213940.
- ¹⁰¹ Haykal T, Zayed Y, Deliwala S, et al. Direct oral anticoagulant versus low-molecular-weight heparin for treatment of venous thromboembolism in cancer patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2020 Jun 18; 194:57-65.
- ¹⁰² Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017-2023.
- ¹⁰³ Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(07):615-624.
- ¹⁰⁴ McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(02):411-421.
- ¹⁰⁵ Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599-1607.
- ¹⁰⁶ Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010; 363: 1222-32.
- ¹⁰⁷ Determina n. 1315/2015. GU n. 251 del 28/10/2015.
- ¹⁰⁸ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1616734/All-1_ONCOLOGIA_ADULTI_03.01.2022.pdf (accesso del 17/01/2022)
- ¹⁰⁹ Determina n. 998/2016. GU n. 183 del 06/08/2016.
- ¹¹⁰ Determina n. 1489/2016. GU n. 295 del 19/12/2016.
- ¹¹¹ Determina n. 999/2016. GU n. 183 del 06/08/2016.
- ¹¹² Determina n. 1515/2016. GU n. 302 del 28/12/2016.
- ¹¹³ Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
- ¹¹⁴ Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Internal Med* 2006; 166: 458-64.
- ¹¹⁵ Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-7.
- ¹¹⁶ Mandalà M, Falanga A, Roila et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22: vi85-92.
- ¹¹⁷ Akl ET, Falanga A, Roila F. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2014; 12. CD006652.
- ¹¹⁸ Di Nisio, Porreca E, Candeloro M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2016; 12. CD008500.
- ¹¹⁹ Che DH, Cao JY, Shang LH, et al. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin use for cancer treatment: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 433-9.
- ¹²⁰ Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *Journal of Thrombosis and Hemostasis* 2010; 8: 1959-65.
- ¹²¹ Barbarawi M, Zayed Y, Kheiri B, et al. The role of anticoagulation in venous thromboembolism primary prophylaxis in patients with malignancy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2019 181:36-45.
- ¹²² Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012; 119:933-9.
- ¹²³ Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 986-93.
- ¹²⁴ Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143: 697-706.
- ¹²⁵ Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *CHEST* 2012; 141: e691S-e736S.
- ¹²⁶ Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa* 2016; 45; 87-101.
- ¹²⁷ Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a 2015.
- ¹²⁸ Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, et al. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low-molecular-weight heparin. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1296-303.
- ¹²⁹ Howell R, Fidler J, Letsky E, et al. The risk of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1983; 90:1124-8.
- ¹³⁰ Pettila V, Kaaja R, Leinonen P, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. *Thromb Res* 1999; 96: 275-82.
- ¹³¹ Bain E, Wilson A, Tooher R, et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD001689.
- ¹³² de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014: CD004734.



- ¹³³ Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials *Lancet* 2016; 338: 2629-41.
- ¹³⁴ Steinberg LZ, Dominguez-Islas CP, Otto CM, et al. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 2017.
- ¹³⁵ Xu Z, Fan J, Luo X, et al. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology* 2016; 32: 1248.e1-1248.e9
- ¹³⁶ Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ* 2017;359: j4452 doi: 10.1136/bmj.j4452.
- ¹³⁷ Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016; 127: 1650-55.
- ¹³⁸ Mak A, Cheung MW, Cheak AA, et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression *Rheumatology* 2010; 49: 281-88.
- ¹³⁹ Bala MM, Paszek E, Lesniak W, et al., Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 13.
- ¹⁴⁰ Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141: e326-e350.
- ¹⁴¹ Spyropoulos AC and Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120: 2954-62.
- ¹⁴² Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2018; 39: 1330-93.
- ¹⁴³ Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 871-98.
- ¹⁴⁴ Andrade JG, Aguilar M, Atzema C., et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*, 2020, 36.12: 1847-1948.
- ¹⁴⁵ Keeling D, Tait RC, Watson H, et al. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *British Journal of Haematology* 2016; 175: 602-13.
- ¹⁴⁶ Rechenmacher SJ and Fang JC. Bridging anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1392-403.
- ¹⁴⁷ Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Circulation. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists. Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*. 2012; 126: 1630-9.
- ¹⁴⁸ Du L, Zhang Y, Wang W, et al. Perioperative anticoagulation management in patients on chronic oral anticoagulation therapy undergoing cardiac devices implantation: a meta-analysis. *PACE* 2014; 37: 1573-86.
- ¹⁴⁹ Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015; 373: 823-33.
- ¹⁵⁰ Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995; 332:1330-1335.
- ¹⁵¹ Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *ASH 2018 VTE GUIDELINES: HIT*. 27 NOVEMBER 2018 x VOLUME 2, NUMBER 22.
- ¹⁵² Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines. *CHEST/141/2/ February, 2012 Supp*.



Gruppo di lavoro per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo

Roberta Joppi - Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici, Regione del Veneto (coordinatore);
Maurizio Anselmi, Cardiologia San Bonifacio - AULSS 9 Scaligera;
Giampiero Avruscio, Angiologia – AOU Padova;
Roberto Castello, Medicina A – AOUI Verona;
Stefano Corso, Chirurgia Generale – AULSS 6 Euganea
Rossana Di Paola, Ostetricia e Ginecologia – AOUI Verona;
Maria Font Pous, Assistenza Farmaceutica Territoriale – AULSS 9 Scaligera;
Umberto Gallo, Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 6 Euganea;
Edoardo Mampreso, Neurologia, Piove di Sacco - AULSS 6 Euganea;
Anna Michela Menti, Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 8 Berica
Pietro Olivi, Ortopedia e Traumatologia – AOUI Verona;
Pierpaolo Peruzzi, MMG - AULSS 8 Berica;
Manlio Prior, Angiologia – AOUI Verona;
Loris Roncon, Cardiologia Rovigo - AULSS 5;
Alberto Tosetto, Ematologia Vicenza - AULSS 8;
Maria Teresa Sartori, Clinica Medica I – AOU Padova;
Andrea Vianello, Fisiopatologia Respiratoria – AOU Padova;
Sabina Villalta, Medicina Interna Treviso - AULSS 2;
Adriana Visonà, Angiologia Castelfranco - AULSS 2.

Segreteria Tecnico Scientifica e Organizzativa del Gruppo di Lavoro

Aurora Burgio, UOC HTA, Azienda Zero
Anna Cavazzana, UOC HTA, Azienda Zero
Luisella Cordiano, UOC HTA, Azienda Zero
Davide Lissandri, UOC HTA, Azienda Zero
Mariassunta Miscio, UOC HTA, Azienda Zero

Roberta Joppi, Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Regione del Veneto
Giovanna Troiano, Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Regione del Veneto