

Executive Summary



Profilassi e trattamento del
tromboembolismo venoso:
7 raccomandazioni in terapia.

Introduzione

Il documento si pone l'obiettivo di fornire uno strumento di informazione e supporto ai 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;
- l'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?

Raccomandazioni

1.1

Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A

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.

1.2

Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A

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

1.3

Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A

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.

Quesito 2

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

Raccomandazioni

2.1

Livello della prova: II
Forza della raccomandazione: A

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

2.2

Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A

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.

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

Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A

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.

3.2

Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A

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.

3.3

Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A

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.

3.4

Livello della prova: VI
Forza della raccomandazione: A

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.

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

Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A

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.

4.2

Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A

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.

4.3

Livello della prova: II
Forza della raccomandazione: C

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, con calze elastiche a compressione graduate (antitrombo).

4.4

Livello della prova: VI
Forza della raccomandazione: A

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.

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

Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A

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, sindromi 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.

5.2

Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A

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.

5.3

Livello della prova: VI
Forza della raccomandazione: A

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.

5.4

Livello della prova: II
Forza della raccomandazione: A

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.

Quesito 6

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

Raccomandazioni

6.1

**Livello della prova: I
Forza della raccomandazione: A**

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;
- 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.

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 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 1.a (blocco "paziente medico, non chirurgico").

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 medi-

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. 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).

7.5

I Team NAO aziendali, istituiti nel 2013 su indicazione della Regione Veneto, per definizione multidisciplinari, 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).

Quesito 7

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

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 2012), 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.

Contributi

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

Anna Cavazzana, UOC HTA, Azienda Zero;

Luisella Cordiano, UOC HTA, Azienda Zero;

Mariassunta Miscio, UOC HTA, Azienda Zero;

Aurora Burgio, UOC HTA, Azienda Zero;

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

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

Supporto editoriale/redazionale

Michele Caeran, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, UNIPD;

Laura Pivetta, Gruppo Horizon Scanning c/o Assistenza Farmaceutica Territoriale, AULSS 9 Scaligera;

Anna Martini, Gruppo Horizon Scanning c/o Assistenza Farmaceutica Territoriale, AULSS 9 Scaligera;

Maria Font Pous, Assistenza Farmaceutica Territoriale – AULSS 9 Scaligera.