

Profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso

- Paziente medico,
non chirurgico -



Contenuti

- Valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico nel paziente medico, non chirurgico e relativo schema di profilassi
- Schema di trattamento del TEV (TVP ed EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e relative opzioni terapeutiche disponibili, con evidenze di efficacia e sicurezza
- Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze
- Interventi per il miglioramento della prescrizione

Indice dei contenuti

1. Valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico nel paziente medico, non chirurgico e relativo schema di profilassi.....	pag. 3
•Raccomandazioni.....	pag. 3
•Commento.....	pag. 4
•Sintesi delle evidenze.....	pag. 7
•Allegato 1	pag. 8
•Scheda 1 "Definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia Generale" ...	pag. 8
2. Schema di trattamento del TEV (TVP ed EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e relative opzioni terapeutiche disponibili, con evidenze di efficacia e sicurezza.....	pag. 9
•Raccomandazioni.....	pag.9
•Commento.....	pag.10
•Sintesi delle evidenze: paziente non oncologico.....	pag.13
•Sintesi delle evidenze: paziente oncologico.....	pag.14
3. Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze.....	pag.16
•Raccomandazioni.....	pag.16
•Commento.....	pag.16
•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)	pag.16
•Sintesi delle evidenze.....	pag.17
•Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio.....	pag.18
•Sintesi delle evidenze.....	pag.20
•EBPM per la profilassi del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging)....	pag.21
•Sintesi delle evidenze.....	pag.23
4. Interventi per il miglioramento della prescrizione.....	pag.25
5. Bibliografia.....	pag.27

1. Valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico nel paziente medico, non chirurgico e relativo schema di profilassi

Raccomandazioni

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.

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.

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

Livello della prova: VI
Forza della raccomandazione: A

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

- non praticare un uso routinario della profilassi antitrombotica;
- in caso di insorgenza di patologia acuta, seguire quanto indicato al punto 1 e 2.

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

1. Valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico nel paziente medico, non chirurgico e relativo schema di profilassi

Commento

Paziente medico, non chirurgico: le linee guida dell'*American College of Chest Physicians*¹ 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 utilizzando il "Padua Prediction Score (PPS)" (**Tabella 1.a**), strutturato e validato in Italia e composto da 11 fattori di rischio². 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 con 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 1.b**)^{1,3,4,5} che permette di classificare i pazienti ad alto rischio emorragico (\geq 7) o basso ($<$ 7).

Si riporta l'**Algoritmo 1.a** per la scelta terapeutica e la **Tabella 1.c** con i dosaggi e le 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 ad alto rischio emorragico, va valutato l'utilizzo di dispositivi a compressione pneumatica intermittente^{6,7}.

Si rinvia al **punto 3** 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^{1,8} (decisione dovuta al fatto che negli ultimi decenni il rischio di TEV in questi pazienti pare essersi ridotto^{9,10} prevalentemente per la disponibilità di nuove tipologie di cateteri e il miglioramento delle tecniche di inserimento⁸, anche se l'impiego di anti-trombotici 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.

1. Valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico nel paziente medico, non chirurgico e relativo schema di profilassi

Tabella 1.a. Padua Prediction Score - PPS²

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	
* 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	Punteggio complessivo	
	N.	Rischio TEV
	<4	Basso
≥ 4	Alto	

Tabella 1.b. IMPROVE integrata Bleeding Risk Assessment Score^{11,3,5}

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	4,0	
Emorragia recente (entro 3 mesi)	4,0	
Ulcera gastroduodenale in fase attiva	4,5	
	Punteggio complessivo	
	N.	Rischio Sanguinamento
	≥ 7	Aumentato

1. Valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico nel paziente medico, non chirurgico e relativo schema di profilassi

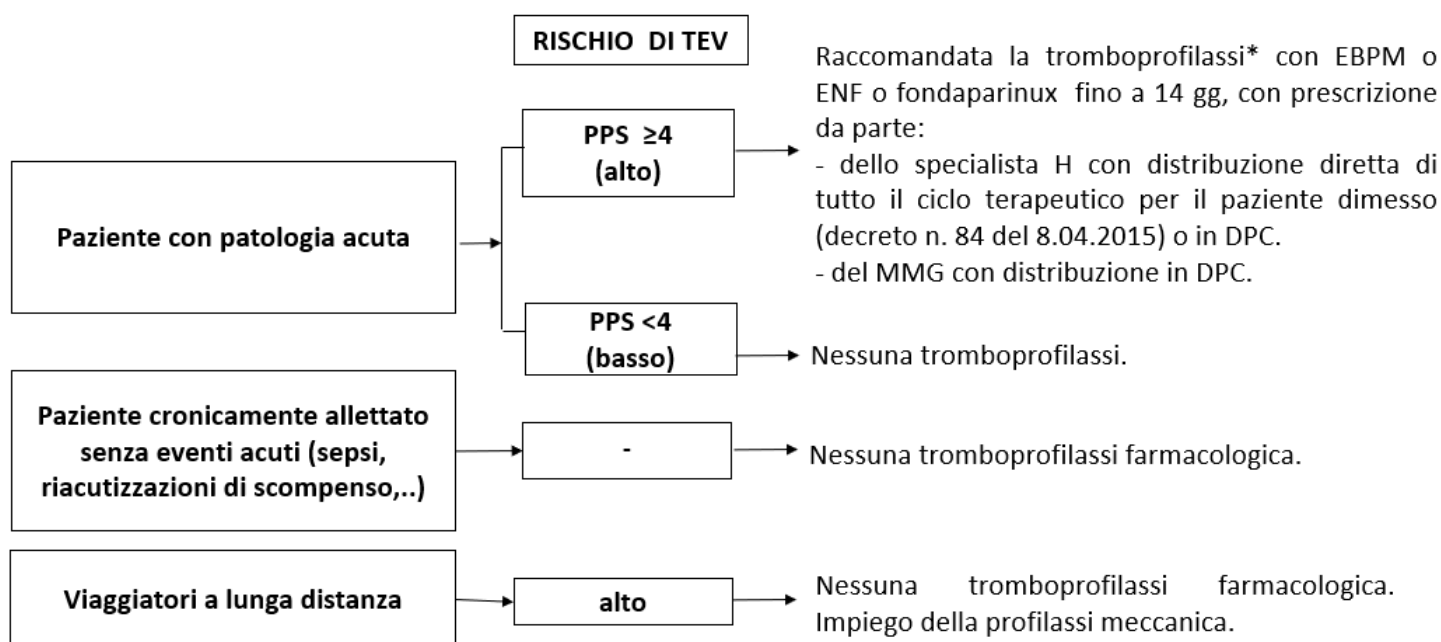
Tabella 1.c. Dosaggi e durata della terapia nella profilassi del TEV nel paziente medico, non chirurgico

Principio attivo	Indicazione	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 1.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.

1. Valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico nel paziente medico, non chirurgico e relativo schema di profilassi

Sintesi delle evidenze

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 metanalisi¹² 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, 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; $p=0,28$)¹²;

un RCT in doppio cieco, per un totale di 3.764 pazienti in terapia intensiva per almeno tre 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; $p=0,01$)¹³;

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 acute¹⁴. L'incidenza di TEV, rilevato attraverso venografia bilaterale, è stata rispettivamente del 5,6% nel gruppo fondaparinux vs 10,5% in quello 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, mentre quella dei sanguinamenti minori del 2,6% nei pazienti trattati con fondaparinux vs l'1,1% nel gruppo che ha ricevuto il placebo ($p=n.d.$). Il tasso di mortalità (ad un mese dall'inizio del trattamento) è risultato del 3,3% per il gruppo fondaparinux vs 6,0% in quello trattato con placebo ($p=0,06$)¹⁴.

-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 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)¹⁵;

-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^{1,16} 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)¹⁷.

1. Valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico nel paziente medico, non chirurgico e relativo schema di profilassi

Allegato 1

Scheda 1: Scheda per la definizione del rischio tromboembolico nel paziente medico, non chirurgico (Padua Prediction Score)

Nome	Cognome	Età	0-69	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> ≥ 70	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
------------	---------------	-----	------	----------------------------	-------------------------------	----------------------------	--------------------------

FATTORI DI RISCHIO PER LA MALATTIA TROMBOEMBOLICA

1	1 punto per item	2	2 punti per item	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"/>	Mobilità ridotta**
<input type="checkbox"/>	Obesità (BMI ≥ 30 Kg/m ²)			<input type="checkbox"/>	Trombofilia nota***
<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 possibilità 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 e 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

Scheda 2: IMPROVE integrata Bleeding Risk Assessment Score

FATTORI DI RISCHIO EMORRAGICO (Score IMPROVE)

Età	<40	<input type="checkbox"/> 0	40-84	<input type="checkbox"/> 1,5	<input type="checkbox"/>
			≥ 85	<input type="checkbox"/> 3,5	<input type="checkbox"/>

1	1 punto per item	2	2 punti per item	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="checkbox"/>	Catetere venoso centrale	<input type="checkbox"/>	Ulcera gastroduodenale in fase attiva
		<input type="checkbox"/>	Ricovero in unità di terapia intensiva /area critica	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	Insufficienza renale severa (GFR <30 ml/min/m ²)	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	Insufficienza epatica (INR > 1,5)		

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

Rischio globale =
TOTALE

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

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:

2. Schema di trattamento del TEV (TVP ed EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e relative opzioni terapeutiche disponibili, con evidenze di efficacia e sicurezza

Raccomandazioni

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 (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 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.

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.

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.

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.

2. Schema di trattamento del TEV (TVP ed EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e relative opzioni terapeutiche disponibili, con evidenze di efficacia e sicurezza

Commento

• **Trattamento del TEV:** il TEV si manifesta principalmente in età anziana con circa metà dei casi che insorgono sopra i 70 anni¹⁸. 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 2.a²⁰:

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).^{19,20,21,22}

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 orale¹⁸;

- 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^{23,8}. Le recenti linee guida dell'American Society of Hematology suggeriscono, per questi pazienti, di valutare un trattamento *extended* come profilassi secondaria²⁴. Le linee guida Aiom esplicitano che sono necessari studi prospettivi randomizzati ad hoc⁸.

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)¹⁷.

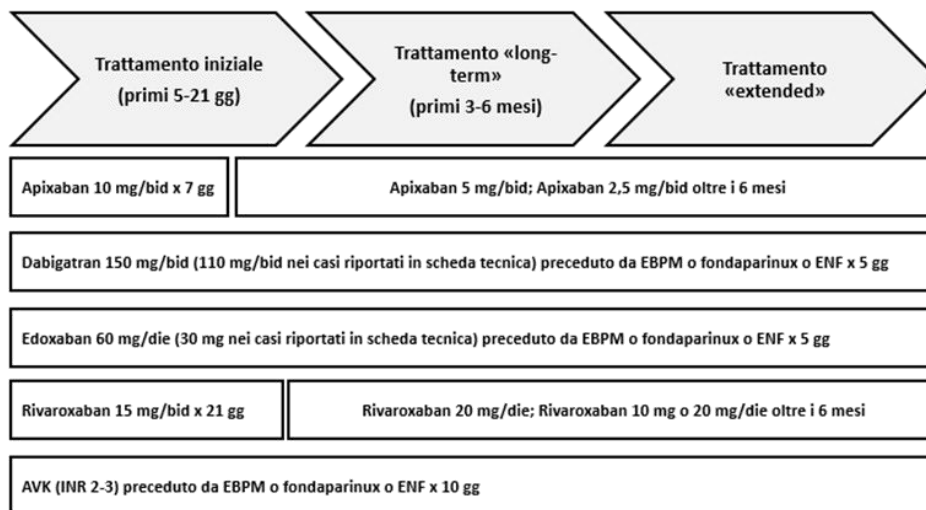
La valutazione del rischio emorragico può essere effettuata attraverso l'impiego dell'"*IMPROVE Bleeding Risk Assessment Score*" (**Tabella 2.b**).

• **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 2.a** per la scelta terapeutica nel paziente non-oncologico, l'**Algoritmo 2.b** per il paziente oncologico e **Algoritmo 2.c** per il paziente con trombosi venosa superficiale (TVS), e la **Tabella 2.a** con dosaggi e durate della terapia desunte dalla scheda tecnica per il trattamento del TEV, prevenzione delle recidive e TVS.

2. Schema di trattamento del TEV (TVP ed EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e relative opzioni terapeutiche disponibili, con evidenze di efficacia e sicurezza

Figura 2.a. Schema di trattamento del TEV (TVP e EP emodinamicamente stabile)²⁰



Algoritmo 2.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 2.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 2.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.

2. Schema di trattamento del TEV (TVP ed EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e relative opzioni terapeutiche disponibili, con evidenze di efficacia e sicurezza

Tabella 2.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.

2. Schema di trattamento del TEV (TVP ed EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e relative opzioni terapeutiche disponibili, con evidenze di efficacia e sicurezza

Tabella 2.b. IMPROVE integrata Bleeding Risk Assessment Score^{11,3,5}

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	4,0
Emorragia recente (entro 3 mesi)	4,0
Ulcera gastroduodenale in fase attiva	4,5
Punteggio complessivo	
N.	Rischio Sanguinamento
≥7	Aumentato

Sintesi delle evidenze - 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)²⁵.

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 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).²⁶

- 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)²⁷.

- I DOAC hanno mostrato un'efficacia globalmente comparabile a quella degli AVK e delle eparine nel trattamento per almeno 3 mesi del TEV^{28,29,30}. 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 attra-

2. Schema di trattamento del TEV (TVP ed EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e relative opzioni terapeutiche disponibili, con evidenze di efficacia e sicurezza

verso 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 0,57-0,98; $p=0,032$)¹⁷ 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 ($p<0,05$)^{25,28,29}.

• 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 placebo³¹. 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 0,69-3,90; $p=0,41$) o mortalità (0,9% vs 1,3%; OR 0,73, IC 95% 0,40-1,33; $p=0,80$)³⁰. Il trattamento "extended" con antiplastrinici o anticoagulanti (VKA o DOAC – dabigatran, apixaban, rovaroxaban) 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 aspirina³².

Sintesi delle evidenze - 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% CI 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, $p=0,57$)³³. 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, $p=0,81$)³⁴.

- 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; $p=0,42$)³⁵.

• 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^{36,37}. 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

2. Schema di trattamento del TEV (TVP ed EP emodinamicamente stabile) nei pazienti non-oncologici ed oncologici e relative opzioni terapeutiche disponibili, con evidenze di efficacia e sicurezza

dieta obbligata, alterazioni dell'assorbimento intestinale e/o della funzionalità epatica ed infine per interazioni farmacologiche²⁴.

- 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 causa³⁸. 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)³⁹.

- Relativamente ai DOAC, una recente metanalisi⁴⁰ ha confrontato l'efficacia e la sicurezza dei DOAC vs EBPM in pazienti oncologici nel trattamento del TEV. Sono stati inclusi 4 RCT (SELECT-D⁴¹, HOKUSAI-VTE⁴², ADAM-VTE⁴³ e CARAVAGGIO⁴⁴) 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)⁴⁰, edoxaban (30 mg o 60 mg/die)⁴¹ 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)^{42,43} 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)⁴⁵. Tale effetto non è stato correlato ad un aumento di eventi avversi.

3. Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze

Raccomandazioni

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 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;
- 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.

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)^{46,47};
2. profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio^{48,49};
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 <5 ^{50,51}.

**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 volte⁵².

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-Hodgking sviluppano un TEV⁵³. 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 ematica⁸.

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 3.a**, in grado di classificare i pazienti con cancro attivo che ricevono chemioterapia sulla base del rischio di TEV^{54,55}. Le linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica⁸ e dell'American Society of Clinical Oncology²³ 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).

3. Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze

Tabella 3.a. Khorana score⁵³

	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 $\geq 350.000/\mu\text{l}$	+1
	- Emoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ o uso di fattori di crescita eritrocitari	+1
	- Conta leucocitaria pre-chemioterapia $> 11.000/\mu\text{l}$	+1
Fattori di rischio correlati al paziente	- Indice di massa corporea $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	+1

Punteggio	Rischio	Incidenza TEV
0	Basso	0,5%
1-2	Intermedio	2%
≥ 3	Alto	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^{56,57,58}.

Sintesi delle evidenze

La letteratura riporta una metanalisi condotta su 15 RCT che ha valutato il beneficio delle eparine (un solo 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 radioterapia⁵⁴. 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 studio⁵⁹ ha incluso 186 pazienti con glioma maligno condotto con dalteparina vs placebo.

Tali risultati sono stati confermati anche da altre metanalisi^{55,56}, 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 metanalisi⁶⁰ 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,

3. Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze

$p < 0,001$) 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 sopraccitata ha incluso due studi clinici^{61,62} in cui i pa-

zienti 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^{48,49};

L'incidenza stimata di tromboembolismo venoso in gravidanza è 1:1.000 e diventa fino a 5 volte più alta durante il puerperio⁶³. 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^{64,65}.

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 partum⁶⁶.

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 disidratazione⁶⁴.

La determina AIFA⁴⁹ prevede che la prescrizione sia effettuata da uno specialista ospedaliero attraverso la verifica dei criteri di inclusione ed esclusione riportati in **Tabella 3.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 sopraccitata sono enoxaparina e nadroparina, esclusivamente per le pazienti che rientrano nei criteri di inclusione riportati nella **Tabella 3.b** e ai dosaggi riportati in **Tabella 3.c**.

3. Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze

Tabella 3.b. Criteri di inclusione ed esclusione previsti dalla Determina AIFA⁴⁹

Criteri di inclusione	
a.	Pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estrogeni 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).
b.	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).
c.	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)
d.	Precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita <<sine causa>> (profilassi)
e.	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)
f.	Pazienti gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi
g.	Pazienti gravide con sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Criteri di esclusione	
a.	Aneuploidia fetale in gravidanze pregresse
b.	Malformazioni e/o aneuploidia fetale nella gravidanza in corso
c.	Cariotipo parenterale anomalo
d.	Piastrinopenia (<50.000/micromol)
e.	Diatesi emorragiche note
f.	Allergia alle EBPM

Tabella 3.c. Trattamenti e dosaggi indicati nella profilassi e trattamento del tromboembolismo in gravidanza e puerperio⁴⁹

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

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 feto¹⁷. Si riportano di seguito le principali evidenze di letteratura per le categorie a rischio sopra riportate.

- 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^{67,68,69}, 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; $p<0,001$)⁷⁰. 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 2 pregressi aborti ricorrenti con o senza trombofilia, una metanalisi di 9 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%; $p=nd$)⁷¹.

- 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 sovrapponi-

bile tra i due gruppi di trattamento⁷².

- 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)⁷³. 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 pazienti⁷⁴.

- 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 antepartum e AR 11,1%, IC 3,7-21,0 postpartum), 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)⁷⁵.

Nelle pazienti con trombofilia ereditaria e storia di perdita di gravidanza una recente metanalisi che ha incluso 8 RCT per un totale di 483 donne non ha mostrato alcuna differenza significativa, in termini di tasso di nascite tra le EBPM (dalteparina, enoxapari-

3. Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze

na e nadroparina), e il gruppo di controllo (nessun trattamento, placebo, aspirina) (RR 0,81, IC 95% 0,55-1,19, p=0,28)⁷⁶.

- In pazienti gravide affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi e storia di perdita di gravidanza ricorrente, una metanalisi di 5 RCT⁷⁷ 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 indaga-

to l'efficacia della terapia con antiplastrinici e/o anticoagulanti (terapia anticoagulante ± 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 studio⁷⁸.

3. EBPM per la profilassi del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging)^{50,51}

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 trom-

boembolici 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 3.d** e del rischio emorragico associato all'intervento, **Tabella 3.e**^{79,80,81,82}.

3. Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze

Tabella 3.d. Stratificazione del rischio tromboembolico^{78,79}

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
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

3. Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze

Tabella 3.e. Stratificazione del rischio emorragico associato all'intervento⁸⁰

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 bridging 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^{80,81}.

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^{78,83,84} e la terapia ponte con EBPM deve essere somministrata a partire da 72 ore prima dell'intervento.

3. Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze

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 pa-

zienti che rientrano nei criteri di inclusione riportati nella **tabella 3.f**⁵⁰.

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 3.g e 3.h**⁵⁰.

Tabella 3.f. Criteri di inclusione ed esclusione previsti dalla Determina AIFA^{50,51}

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 3.g. Dosaggio giornaliero per via sottocutanea di EBPM per pazienti con rischio basso e moderato di tromboembolismo⁵⁰

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

Le

3. Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze

Tabella 3.h. Dosaggio giornaliero per via sottocutanea per il bridging da terapia anticoagulante orale (TAO) a EBPM a dosi intorno il 70% di quelle terapeutiche⁵⁰

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

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 emorragie⁸⁵.

-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)⁸⁶. Tale risultato è stato confermato anche da una seconda metanalisi di 14 studi (RCT e studi osservazionali) in 2.474 pazienti sottoposti

sti 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)⁸⁷.

-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

3. Usi off-label autorizzati secondo la L. 648/96 e relative evidenze

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 sotto-

posto 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)⁸⁸.

Tabella 3.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

4. Interventi per il miglioramento della prescrizione

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”**.

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.

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.

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.

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 4.1-4.2). 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 4.1)

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.

4. Interventi per il miglioramento della prescrizione

6

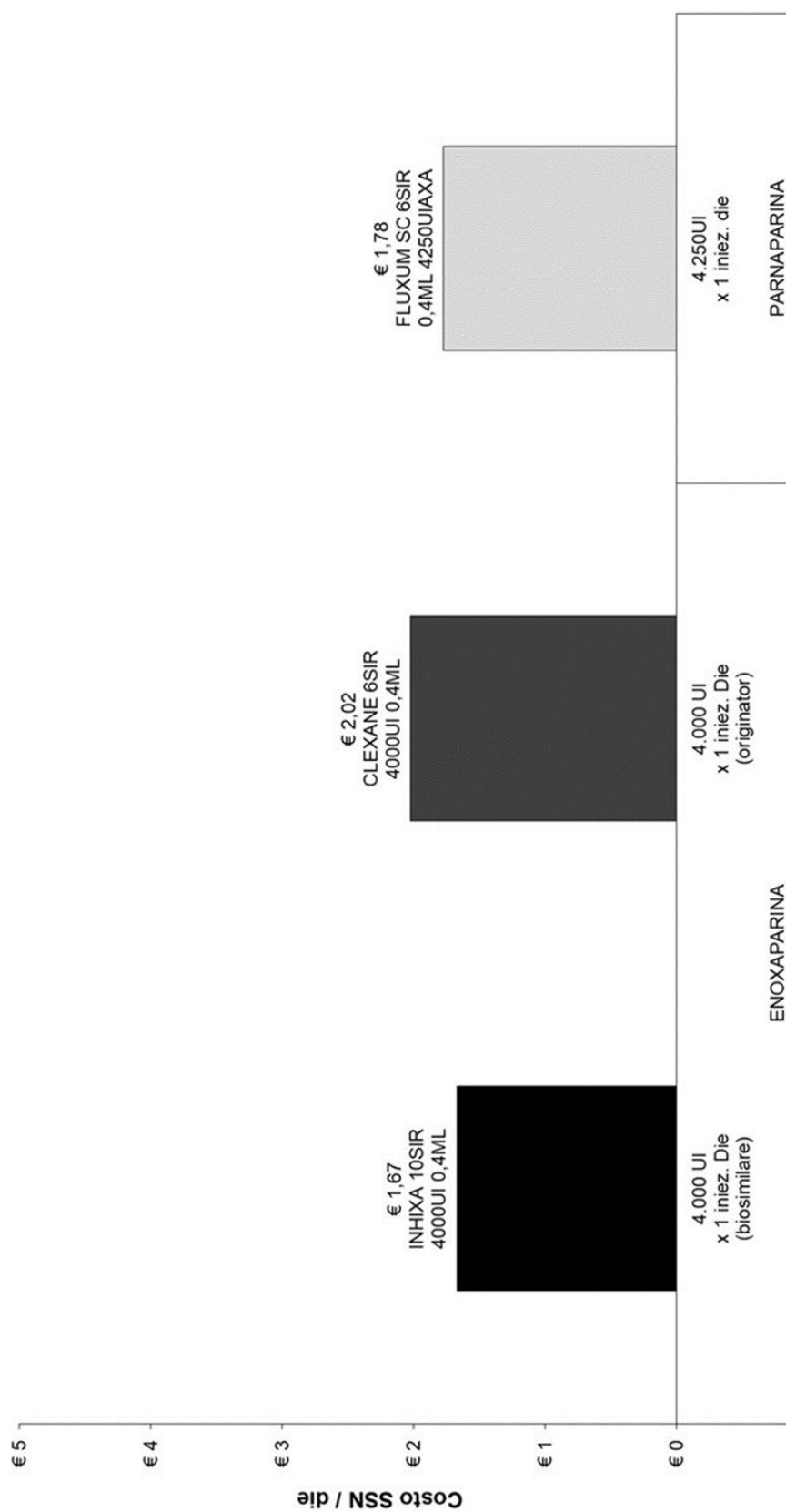
Il clinico, nella scelta prescrittiva dei farmaci anticoagulanti, deve sempre prevedere la valutazione della funzionalità renale ed epatica del paziente, in aggiunta al profilo emocoagulativo di base (emocromo).

7

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)⁹⁸. 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 2018⁹⁹, non suggerito nelle linee guida ACCP del 2012¹⁰⁰) e ad alto rischio (a giorni alterni per l'ASH 2018⁹⁹, ogni 2-3 giorni per l'ACCP del 2012¹⁰⁰), il GdL, in accordo con quanto specificato dalle linee guida dell'ASH 2018⁹⁹ 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.

4. Interventi per il miglioramento della prescrizione

Grafico 4-1. Confronto del costo giornaliero delle EPBM nella profilassi del TEV nel paziente medico non chirurgico



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

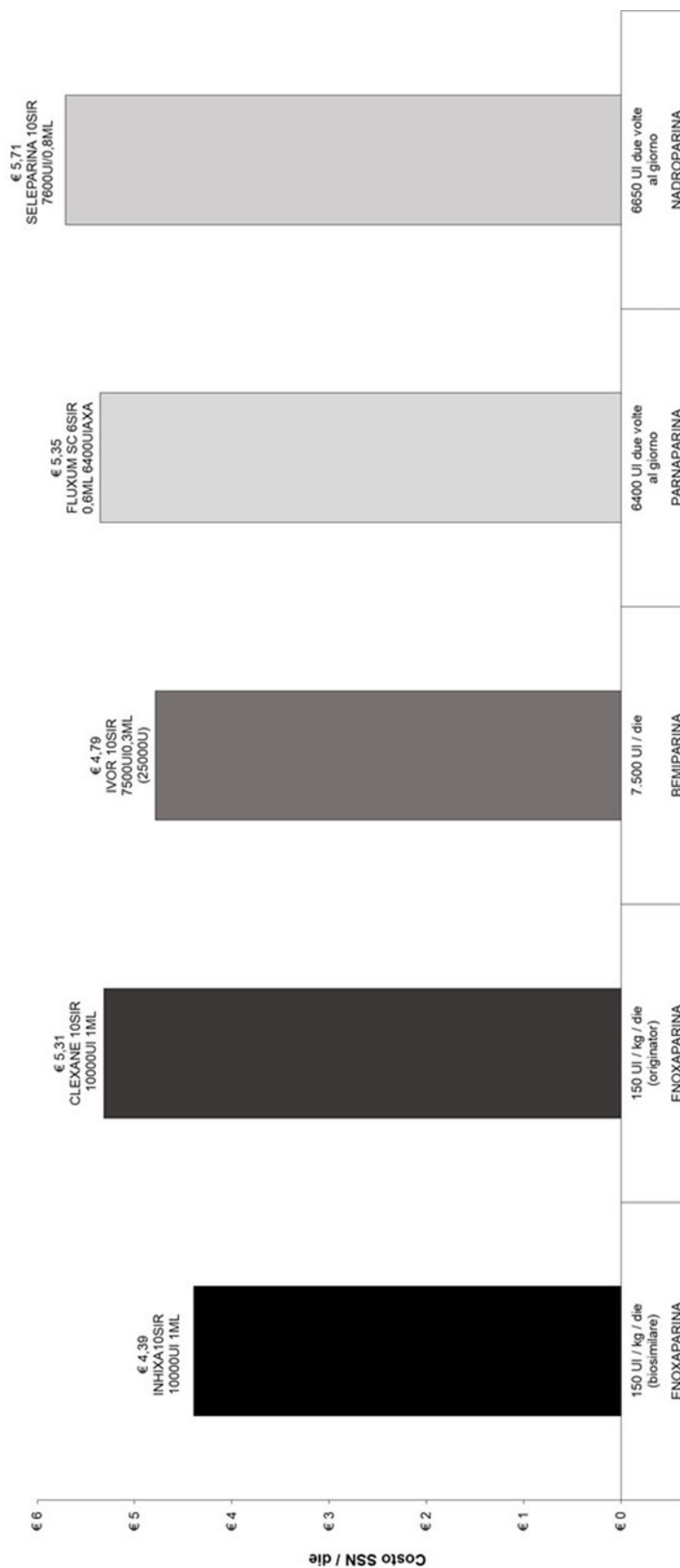
- dosaggio coerente con la posologia prevista (quando il dosaggio da somministrare è in funzione del peso, è stato considerato un paziente adulto di 70 kg);
- medicinale biosimilare a minor costo (confrontato con il corrispettivo originator) e/o costo SSN inferiore

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.).

4. Interventi per il miglioramento della prescrizione

Grafico 4.2. Confronto del costo giornaliero delle EPBM nel trattamento della TVP/EP



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.).

4. Interventi per il miglioramento della prescrizione

Tabella 4.1.

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

Bibliografia

1. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. *CHEST* 2012; 141: e195s-e226s.
2. 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.
3. 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
4. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. *Int Angiol*. 2013; 32: 111-260.
5. 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.
6. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion, VIII edizione. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. 2016.
7. 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.
8. AIOM. Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi. Linee guida. Edizione 2020.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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 Engl J Med* 2011; 364:1305-14.
14. 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.
15. 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.
16. Watson HG and Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2011; 152: 31-4.
17. 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.
18. FCSA 2016. Guida alla terapia antitrombotica.
19. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *CHEST* 2012; 141: e419S-e494S.
20. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *CHEST* 2016; 149:315-352.
21. 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.
22. 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. ù
23. 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
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Mai V, Bertolotti 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.
33. 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.
34. 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.
35. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer. *CHEST* 2015; 147: 475-83.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Rossel A, Robert-Ebadi H, Combescure C, et al. Anticoagulant therapy for acute venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 2019 14(3): e0213940.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Determina n. 1315/2015. GU n. 251 del 28/10/2015.
47. <https://www.gifa.gov.it/documents/20142/1616734/All->

Bibliografia

1. ONCOLOGIA ADULTI_03.01.2022.pdf

(accesso del 17/01/2022)

48. Determina n. 998/2016. GU n. 183 del 06/08/2016.
49. Determina n. 1489/2016. GU n. 295 del 19/12/2016.
50. Determina n. 999/2016. GU n. 183 del 06/08/2016.
51. Determina n. 1515/2016. GU n. 302 del 28/12/2016.
52. 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.
53. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
54. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-7.
55. 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.
56. Akl ET, Falanga A, Roila F. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2014; 12. CD006652.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Larocca A, Cavallo F, Bringham S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012; 119:933-9.
62. Palumbo A, Cavo M, Bringham 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.
63. 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.
64. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *CHEST* 2012; 141: e691S-e736S.
65. 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.
66. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Green-top Guideline No. 37a* 2015.
67. 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.
68. 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.
69. Pettila V, Kaaja R, Leinonen P, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. *Thromb Res* 1999; 96: 275-82.
70. 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.
71. 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.
72. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials *Lancet* 2016; 338: 2629-41.
73. 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.
74. 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
75. Croles FN, Nasserinejad K, Duvkot 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Spyropoulos AC and Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120: 2954-62.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Keeling D, Tait RC, Watson H, et al. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *British Journal of Haematology* 2016; 175: 602-13.
85. Rechenmacher SJ and Fang JC. Bridging anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1392-403.
86. 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.
87. 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.
88. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015; 373: 823-33.
89. 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.
90. 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.
91. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Antithrombotic 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

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.