



Informazioni dal Servizio Farmaceutico Territoriale

Anno XV, N°1

Giugno 2015

Periodico di informazione per Medici & Farmacisti



Profilassi e Trattamento del tromboembolismo venoso

Sommario:

Metodi per profilassi/ trattamento TEV	1
Profilassi farmacologica: valutazione del profilo rischio/beneficio	2
Profilassi del TEV in chirurgia o traumatologia	5
Profilassi del TEV in chirurgia non ortopedica	6
Profilassi del TEV nel paziente non chirurgico	7
Usi "off-label" nella profilassi del TEV	8
Trattamento farmacologico del TEV	10
Le 10 regole per la corretta gestione della terapia anticoagulante	11
Indicazioni, dosaggi e durata di trattamento registrate nel TEV per gli anticoagulanti	11
Indicazioni, dosaggi e durata di trattamento registrate nel TEV	12
Modalità di prescrizione di eparine e NAO	14
Normativa "off-label"	14
Gruppo di Lavoro	15

Il tromboembolismo venoso (TEV), rappresenta una tra le più diffuse patologie del sistema circolatorio: dopo l'infarto del miocardio e l'ictus è la malattia vascolare più comune. Il TEV presenta due manifestazioni cliniche, l'embolia polmonare (EP) e la trombosi venosa profonda

(TVP), strettamente correlate tra loro, essendo nella maggior parte dei casi la prima conseguenza della seconda e, pertanto, inquadrabili in un unico continuum fisiopatologico. Entrambi i quadri clinici presentano gli stessi fattori di rischio che possono essere transitori (es. recente intervento chirurgico) o persistenti (es. presenza di trombofilia, neoplasia, ecc).

Il trattamento/profilassi del TEV è rappresentato dai farmaci anticoagulanti: antagonisti della vitamina K (AVK), eparine non frazionate (ENF), eparine a basso peso molecolare (EBPM), fondaparinux (FPX) e nuovi anticoagulanti orali (NAO).

Il presente documento, validato da un gruppo multidisciplinare dell'ULSS 16, dell'Azienda Ospedaliera di Padova e dello IOV, intende approfondire e armonizzare le evidenze attualmente disponibili in tema di profilassi e del trattamento del TEV con le indicazioni riportate nelle singole schede tecniche dei medicinali a tal fine autorizzati.

Come riferimento sono state prese le raccomandazioni espresse dalle linee guida dell'American College of Chest Physician (ACCP, 2012) con i relativi livelli di raccomandazione/evidenza (**Box 2**) e le singole schede tecniche dei medicinali autorizzati in Italia per la profilassi e trattamento del TEV.

BOX 1- Acronimi utilizzati

AVK=antagonisti vitamina K
CECG=calze elastiche compress. graduata
CFF=chirurgia frattura del femore
CPA=chirurgia protesica dell'anca
CPG=chirurgia protesica del ginocchio
CPI=compressione meccanica intermittente
CRAM=Caprini Risk Assessment Model
EBPM=eparine a basso peso molecolare
ENF=eparine non frazionate
EP=embolia polmonare
FPX=fondaparinux
NAO=nuovi anticoagulanti orali
PPS=Padua Prediction Score
SPT=sindrome post-trombotica
TEV= tromboembolismo venoso
TVP=trombosi venosa profonda
TVS=trombosi venosa superficiale

BOX 2 - Livello di raccomandazione e di evidenza clinica

- ▶ Livello di raccomandazione: forte (Grado 1); debole (Grado 2)
- ▶ Livello di evidenza: alta (Grado A); moderata (Grado B); debole (Grado C)

1 Metodi per la profilassi/trattamento del TEV

1. Metodi generali

Nei pazienti immobilizzati, la stasi venosa può essere contrastata incoraggiando l'esecuzione di alcuni esercizi degli arti inferiori e la **mobilizzazione precoce**, quando possibile, nel post-intervento. Infatti, l'emoconcentrazione aumenta la viscosità del sangue e nei pazienti immobilizzati contribuisce a ridurre la velocità del flusso ematico soprattutto nelle vene profonde.

2. Metodi meccanici

- **Calze elastiche a compressione graduata (CECG):** sono efficaci per la profilassi del TEV nei pazienti a rischio con controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica per alto rischio emorragico. Nei pazienti chirurgici, le CECG possono essere usate in combinazione con la profilassi farmacologica o con la compressione pneumatica intermittente, allo scopo di ridurre l'incidenza di TVP. Controindicazioni al loro uso sono la presenza di arteriopatie agli arti inferiori, neuropatie periferiche o dermatiti.
- **Compressione pneumatica intermittente (CPI):** consiste nell'applicazione di un manico gonfiabile che comprime ritmicamente i muscoli del polpaccio o della coscia. Gli strumenti di compressione sono solitamente applicati prima, durante o dopo l'intervento chirurgico (insieme o senza CECG) e sono mantenuti fino alla mobilizzazione del paziente.

3. Metodi farmacologici

- **Antagonisti della vitamina K (AVK):** a questa categoria appartengono il warfarin e l'acenocumarolo. Questi farmaci agiscono inibendo l'enzima vitamina K epossido-riduttasi coinvolto nella rigenerazione della vitamina stessa con conseguente riduzione dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (fattori II, VII, IX e X). Il profilo rischio/beneficio di questi farmaci deve essere monitorato periodicamente attraverso la misurazione dell'INR e/o del tempo di protrombina. L'emivita per i due AVK è molto diversa: circa 32 ore per il warfarin, 12 ore per l'acenocumarolo.
 - Queste caratteristiche consentono un profilo farmacocinetico più prevedibile, una maggiore biodisponibilità e una emivita compresa tra 4 e 6 ore. Le EBPM sono utilizzabili in monosomministrazione giornaliera (quando impiegate in profilassi), senza necessità di monitoraggio di laboratorio.
- **Fondaparinux (FPX):** inibitore selettivo del fattore Xa, è un pentasaccaride sintetico contenente unicamente le 5 unità saccaridiche capaci di interagire con l'antitrombina III per ottenere un'inibizione ottimale del fattore Xa. Ha una lunga emivita (17-20 ore) ed è eliminato interamente per via renale.
- **Nuovi anticoagulanti orali (NAO):** attualmente sono registrati in Italia nuovi anticoagulanti orali che agiscono come inibitori diretti del fattore II (dabigatran) o del fattore Xa (rivaroxaban e apixaban). In generale si può affermare che tutti i NAO hanno in comune la caratteristica di avere una rapida comparsa e scomparsa dell'effetto anticoagulante. Inoltre, questi farmaci presentano un effetto dose-risposta prevedibile e, pertanto, non necessitano di monitoraggio dell'anticoagulazione. In particolare il loro effetto anticoagulante, entro certi limiti, risulta essere proporzionale alla loro concentrazione plasmatica.
- **Eparine non frazionate (ENF):** sono costituite da catene polisaccaridiche con peso molecolare compreso tra 3.000 e 30.000 dalton. Hanno un'azione indiretta in quanto richiedono la presenza di antitrombina III. L'attività anticoagulante si esplica mediante l'inibizione soprattutto della trombina e del fattore X attivato (Xa). Nell'impiego delle ENF è raccomandata l'esecuzione di un emocromo basale e di uno ogni 2-3 giorni fino al 15° giorno al fine di evitare il rischio di trombocitopenia indotta da eparina.
- **Eparine a basso peso molecolare (EBPM):** sono prodotte dalla depolimerizzazione delle ENF e hanno un peso molecolare compreso fra 3.000 e 7.000 dalton.

2

Profilassi farmacologica del TEV: valutazione del profilo rischio/beneficio

Dai dati attualmente disponibili, i suggerimenti che si possono trarre sono solo di indirizzo: è buona pratica clinica valutare volta per volta la posizione del profilo rischio/beneficio di ogni singolo paziente. In tutti i soggetti che richiedono una profilassi farmacologica anticoagulante la valutazione del rischio tromboembolico deve essere sempre accompagnata alla valutazione del rischio emorragico.

1. Valutazione del rischio tromboembolico

La valutazione del rischio di TEV in un paziente ricoverato può essenzialmente ricondursi alla somma di fattori predisponevoli individuali e fattori legati all'evento/intervento. Nel tempo sono stati definiti specifici sistemi di punteggio per la stratificazione del rischio di TEV validati in diverse popolazioni di pazienti. In particolare, le linee guida ACCP suggeriscono quanto segue:

- ▶ nel paziente chirurgico (sottoposto a chirurgia generale, ginecologica, urologica, toracica o vascolare) ⇒ la stratificazione del rischio di TEV può essere effettuata attraverso il "Caprini Risk Assessment Model" (Tabella 1);
- ▶ nel paziente non chirurgico ospedalizzato (cosiddetto paziente "medico" o "internistico") ⇒ la stratificazione del rischio di TEV può essere effettuata attraverso il "Padua Prediction Score" (Tabella 2).

2. Valutazione del rischio emorragico

La profilassi farmacologica del TEV è basata sull'uso di anticoagulanti che trovano limitazione al loro impiego nei pazienti che presentano un aumentato rischio emorragico. A fronte di una stratificazione sempre più precisa del rischio di TEV, la definizione del rischio emorragico, anche nelle linee guida ACCP, è lasciata a "suggerimenti". Sono infatti indicazioni empiriche, non basate su dati ottenuti in studi clinici, per le quali non è possibile precisare il grado dell'evidenza/raccomandazione. In particolare, i fattori di rischio emorragico possono essere classificati nel seguente modo:

- ▶ fattori di rischio nel paziente ortopedico (**Tabella 3**)
- ▶ fattori di rischio nel paziente chirurgico non ortopedico (**Tabella 4**)
- ▶ fattori di rischio nel paziente medico/internistico (**Tabella 5**)

Tabella 1. Stratificazione del rischio TEV in pazienti chirurgici: il "Caprini Risk Assessment Model (CRAM)"^(a)

1 punto	2 punti	3 punti	5 punti
- Età 41-60	- Età 61-74	- Età ≥ 75 anni	- Ictus (< 1 mese)
- Chirurgia minore	- Chirurgia artroscopica	- Anamnesi di TEV	- Protesi anca/ginocchio
- BMI > 25 kg/m ²	- Chirurgia maggiore laparotomia (> 45 minuti)	- Familiarità di TEV	- Frattura anca, pelvi o gamba
- Edema arti inferiori	- Chirurgia laparoscopica (< 45 minuti)	- Fattore V Leiden	- Trauma midollo spinale (< 1 mese)
- Vene varicose	- Neoplasia attiva	- Mutazione G20210A protrombina	
- Gravidanza o puerperio	- Allettamento (> 72 ore)	- Positività per Lupus Anticoagulante (LAC)	
- Anamnesi di aborti spontanei inspiegati o ricorrenti	- Presenza di catetere venoso centrale	- Iperomocisteinemia	
- Terapia ormonale sostitutiva		- Piastrinopenia eparino-indotta	
- Sepsi (< 1 mese)		- Altre trombofilie	
- Patologie polmonari, comprese polmoniti (< 1 mese)			
- Funzionalità polmonare alterata			
- Infarto miocardico acuto			
- Scompenso cardiaco (< 1 mese)			
- Malattia infiammatoria intestinale			
- Paziente allettato			

Punteggio totale:

0: rischio TEV molto basso (<0,5%)	1-2: rischio TEV basso (~1,5%)	3-4: rischio TEV moderato (~3,0%)	≥ 5: rischio TEV alto (~6,0%)
------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

(a) Il Caprini Risk Assessment Model è stato ampiamente validato in pazienti sottoposti a chirurgia generale, vascolare, urologica, plastica e ricostruttiva. Ci sono tuttavia sufficienti elementi per ritenere che tale modello possa essere applicato anche in pazienti sottoposti a chirurgia ginecologica.

Tabella 2. Stratificazione del rischio TEV in pazienti medici (non chirurgici): il "Padua Prediction Score (PPS)"

Fattore di rischio	Punteggio
Neoplasia (pazienti con metastasi e/o nei quali è stata effettuata una chemioterapia o radioterapia nei precedenti 6 mesi)	3
Pregresso TEV (con esclusione della TVS)	3
Mobilità ridotta (per almeno 3 giorni)	3
Trombofilia nota [deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V di Leiden o mutazione protrombina]	3
Trauma e/o chirurgia recente (≤ 1 mese)	2
Età ≥ 70 anni	1
Insufficienza cardiaca 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

Punteggio totale: < 4 punti: pazienti a basso rischio di TEV ≥ 4 punti: pazienti con alto rischio di TEV

Tabella 3. Fattori di rischio emorragico in pazienti sottoposti a intervento chirurgico ortopedico

Fattori di rischio individuali
<ul style="list-style-type: none"> – Pregressa emorragia maggiore – Grave insufficienza renale (clearance creatinina < 30 mL/min) o epatica (INR > 1,5) – Conta piastrinica < 50.000/mm³ – Uso concomitante di antiaggreganti piastrinici
Fattori di rischio legati all'intervento
<ul style="list-style-type: none"> – Emorragia difficile da controllare nel corso dell'intervento o anamnesi di precedente episodio emorragico durante precedenti interventi chirurgici – Dissezione chirurgica estesa – Revisione chirurgica

Tabella 4. Fattori di rischio emorragico in pazienti sottoposti a intervento chirurgico non ortopedico

Fattori di rischio individuali
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pregressa emorragia maggiore ▪ Nota malattia emorragica non trattata ▪ Grave insufficienza renale (clearance creatinina < 30 mL/min) o epatica (INR > 1,5) ▪ Conta piastrinica < 50.000/mm³ ▪ Ictus acuto ▪ Ipertensione non trattata ▪ Puntura lombare, epidurale o anestesia spinale nelle precedenti 4 ore o nelle successive 12 ore ▪ Uso concomitante di anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici, fibrinolitici
Fattori di rischio legati all'intervento
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia addominale: sesso maschile, livello di Hb preoperatorio < 13 g/dL, neoplasia maligna e chirurgia complessa (definita come 2 o più procedure), dissezione difficile o più di una anastomosi. ▪ Pancreaticoduodenectomia: sepsi, screzio pancreatico, sanguinamento sentinella. ▪ Resezione epatica: numero di segmenti, resezione concomitante di organi extraepatici, neoplasia maligna primitiva del fegato, bassi livelli di Hb e piastrine pre-operatori. ▪ Chirurgia toracica: pneumonectomia o resezione estesa. Altre procedure a rischio di sanguinamento: craniotomia, chirurgia spinale, trau-

Tabella 5. Fattori di rischio emorragico in pazienti medici (non chirurgici)

Fattore di rischio	Odds ratio (OR)
Ulcera gastroduodenale attiva	4,15
Emorragia recente (< 3 mesi)	3,64
Conta piastrinica < 50.000/mm ³	3,37
Età ≥ 85 anni	2,96
Insufficienza epatica (INR > 1,5)	2,18
Insufficienza renale grave (clearance creatinina < 30 mL/min)	2,14
Ricovero in terapia intensiva	2,10
Presenza di catetere venoso centrale	1,85
Malattia reumatologica	1,78
Neoplasia attiva	1,78
Sesso maschile	1,48

3 Profilassi del TEV in chirurgia o traumatologia ortopedica

Gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore (chirurgia protesica dell'anca [CPA], chirurgia protesica del ginocchio [CPG] e chirurgia frattura del femore [CFF]) rappresentano interventi nei quali il rischio di TEV risulta essere particolarmente elevato rispetto a quanto si riscontra in altre specialità chirurgiche. In particolare, in assenza di un'adeguata profilassi, il rischio di TEV sintomatico negli interventi ortopedici maggiori è stimato essere del 15-30%; questo rischio è presente non solo nei giorni immediatamente successivi all'intervento, ma si protrae anche nelle 4-5 settimane successive.

Lo schema profilattico suggerito dalle linee guida ACCP nel paziente sottoposto a chirurgia/traumatologia ortopedica è schematizzato nella **Tabella 6**.

Tabella 6. Schema di profilassi nel paziente sottoposto a intervento o traumatologia di tipo ortopedico

Tipologia di paziente	Trattamento ^(a)	Durata del trattamento
Paziente sottoposto a intervento ortopedico maggiore (CPA, CPG, CFF) in pazienti <u>senza</u> rischio di sanguinamento	EBPM (prima scelta) piuttosto di ENF/FPX/NAO ^(b,c) (Grado 2B) piuttosto di AVK/ASA (Grado 2C) ± CPI ^(d)	Min: 10-14 giorni (Grado 1B) Max: 35 giorni - consigliata (Grado 2B)
Paziente sottoposto a intervento ortopedico maggiore (CPA, CPG, CFF) <u>con</u> rischio di sanguinamento	CPI piuttosto di profilassi farmacologica (Grado 2C)	-
Paziente sottoposto ad artroscopia del ginocchio senza anamnesi di TEV	Nessuna profilassi farmacologica (Grado 2B)	-
Paziente con lesioni isolate della gamba che richiedono immobilizzazione	CPI e nessuna profilassi farmacologica (Grado 2C)	-

(a) Per la dose da utilizzare fare riferimento alle schede tecniche dei singoli prodotti (vedi Tabelle 12 e 13).

(b) I NAO non sono stati testati dopo CFF (indicazione "off-label" e, pertanto non sono rimborsati dal SSN).

(c) I NAO possono rappresentare un'alternativa nei soggetti che non accettano la somministrazione parenterale di farmaci (Grado 1B).

(d) Nei pazienti ospedalizzati, è consigliato l'impiego di CPI nel corso della degenza (Grado 2B).

ASA=aspirina; CFF=chirurgia frattura del femore; CPA=chirurgia protesica dell'anca; CPG=chirurgia protesica del ginocchio; CPI=compressione pneumatica intermittente; EBPM=eparine a basso peso molecolare; ENF=eparine non frazionate; FPX=fondaparinux; NAO=nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban, apixaban); TEV=tromboembolia venosa; AVK=antagonisti della vitamina K (warfarin o acenocumarolo).

4

Profilassi del TEV in chirurgia non ortopedica

Il TEV rappresenta una causa di morte prevedibile in pazienti ospedalizzati sottoposti ad interventi chirurgici. Per ciascun paziente, il profilo rischio/beneficio della terapia anticoagulante deve essere effettuato sulla base di quanto riportato nella **Tabella 1** (rischio TEV - *Caprini Risk Assessment Model- CRAM*) e della **Tabella 4** (rischio emorragico). Lo schema profilattico suggerito dalle linee guida ACCP nel paziente sottoposto a chirurgia non ortopedica è schematizzato nella **Tabella 7**.

Tabella 7. Schema di profilassi nel paziente chirurgico non ortopedico

Rischio TEV	Rischio emorragico	Trattamento ^(a)
<i>Chirurgia generale e chirurgia addominale/pelvica^(b)</i>		
Molto basso (CRAM=0)	Basso	Nessuna terapia farmacologica (Grado 1B). Avviare una mobilizzazione precoce e/o CPI (Grado 2C)
Basso (CRAM=1-2)	Basso	CPI e nessuna profilassi farmacologica (Grado 2C)
Moderato (CRAM=3-4)	Basso	EBPM (Grado 2B) o ENF (Grado 2B) o CPI (Grado 2C)
	Alto	CPI (Grado 2C)
Alto (CRAM≥ 5)	Basso	EBPM/ENF (Grado 1B). Valutare l'aggiunta di CPI o di CECG (Grado 2C). Se le EBPM/ENF sono controindicate utilizzare ASA a basse dosi o FPX (Grado 2C)
	Alto	CPI (Grado 2C)
<i>Cardiochirurgia</i>		
Pazienti senza complicazioni post-operatorie	-	CPI (Grado 2C)
Pazienti con complicazioni post-operatorie	Basso	EBPM/ENF (Grado 2C)
<i>Chirurgia toracica</i>		
Alto	Basso	EBPM/ENF (Grado 1B)
Alto	Alto	CPI (Grado 2C)
<i>Craniotomia</i>		
Basso	Basso	CPI (Grado 2C)
Alto ^(c)	Basso	EBPM/ENF (Grado 2C)
<i>Chirurgia spinale</i>		
Basso		CPI (Grado 2C)
Alto ^(d)		EBPM/ENF in aggiunta a CPI (Grado 2C)
<i>Traumi maggiori^(e)</i>		
Alto	Basso	EBPM/ENF in aggiunta a CPI ^(f) (Grado 2C)
	Alto	CPI ^(f) (Grado 2C). Si suggerisce l'aggiunta di una profilassi con ENF/EBPM se il rischio emorragico nel frattempo si riduce (Grado 2C)

(a) Per la dose da utilizzare e la durata della profilassi, fare riferimento alle schede tecniche dei singoli prodotti (vedi Tabelle 12 e 13).

(b) Include: chirurgia gastrointestinale, ginecologica e urologica.

(c) Pazienti affetti da patologia neoplastica.

(d) Pazienti affetti da patologia neoplastica o con interventi attuati per via anteriore posteriore.

(e) Compresa la presenza di lesioni midollari e/o cerebrali.

(f) Se non sono presenti lesioni agli arti inferiori.

ASA=aspirina; CPI=compressione pneumatica intermittente; CRAM= Caprini Risk Assessment Model; EBPM=eparina a basso peso molecolare; ENF=eparina non frazionata; FPX=fondaparinux.

La difficoltà di definire in modo preciso una corretta profilassi nel paziente non chirurgico (cosiddetto “paziente medico” o “internistico”) è da imputarsi a diversi elementi: in primo luogo, alla problematica stratificazione del rischio in classi omogenee data l’eterogeneità clinico-assistenziale e, in secondo luogo, alla frequente presenza di più fattori di rischio emorragici. In accordo alle linee guida ACCP, si propone di utilizzare il “Padua Prediction Score-PPS” per la valutazione del rischio di TEV nel paziente ospedalizzato (**Tabella 2**) e a quanto riportato nella **Tabella 5** per la valutazione del rischio emorragico.

Lo schema profilattico suggerito dalle linee guida ACCP nel paziente non chirurgico è schematizzato nella **Tabella 8**.

Tabella 8. Schema di profilassi nel paziente non chirurgico (paziente medico)

Rischio TEV	Rischio emorragico	Trattamento ^(a)
Paziente ospedalizzato		
Basso (PPS < 4)	-	Nessuna terapia farmacologica o meccanica (Grado 1B)
Alto (PPS ≥ 4)	Basso	ENF/EBPM/FPX (Grado 1B) ^(b)
	Alto	CPI o CECG (Grado 2C). Se il rischio emorragico si riduce e il rischio di TEV persiste, si suggerisce di sostituire la profilassi meccanica con quella farmacologica (Grado 2B)
Paziente in terapia intensiva		
Qualsiasi ^(c)	Basso	ENF/EBPM (Grado 2C)
	Alto	CPI o CECG (Grado 2C). Se il rischio emorragico si riduce e il rischio di TEV persiste, si suggerisce di sostituire la profilassi meccanica con quella farmacologica (Grado 2C)
Paziente oncologico		
Basso		Nessuna terapia farmacologica con ENF/EBPM (Grado 2B) o con AVK (Grado 1B)
Alto ^(d)		ENF/EBPM (Grado 2B) ^(e)
Altre categorie di pazienti		
Paziente cronicamente allettato a domicilio o in RSA		Nessuna terapia farmacologica (Grado 2C) ^(f)
Paziente asintomatico affetto da trombofilia ^(g)		Nessuna terapia farmacologica o meccanica (Grado 1C)
Paziente gravida con trombofilia		EBPM (per tutto il decorso della gravidanza) (Grado 1B) ^(h)

(a) Per la dose da utilizzare e la durata della profilassi, fare riferimento alle schede tecniche dei singoli prodotti (vedi Tabelle 12 e 13).

(b) Generalmente, non è indicata l'estensione della profilassi oltre il periodo di immobilizzazione del paziente o della degenza ospedaliera (Grado 2B).

(c) Non esiste una scala validata per il paziente in terapia intensiva. Il rischio di TEV dipende da diversi fattori quali patologie acute (es. sepsi), croniche (es. insufficienza cardiaca), anamnesi di TEV, eventi specifici (es. interventi chirurgici).

(d) Non esiste un modello validato per la predizione del TEV nel paziente neoplastico. Il rischio di TEV aumenta in presenza di alcuni tumori (neoplasie del cervello; adenocarcinoma dello stomaco e del pancreas; carcinoma del polmone, colon, prostata, reni, ovaio e reni; tumori ematologici) e/o in presenza di alcuni farmaci [tamoxifene; inibitori delle aromatasi (anastrozolo, letrozolo, exemestano); inibitori dell'angiogenesi (es. bevacizumab); talidomide o lenalidomide, quando associati a chemioterapia o ad alte dosi di desametasone]. Anche la presenza di un CVC può aumentare il rischio di TEV.

(e) Nel paziente ambulatoriale oncologico gli studi rilevano un'efficacia della profilassi anticoagulante con eparine nel lungo termine. A questo proposito si precisa che, nel paziente oncologico non allettato l'impiego di EBPM è da considerarsi “off-label” e, pertanto, non rimborsato dal SSN.

(f) Al momento non esistono studi che rilevino il reale profilo rischio/beneficio di una profilassi anticoagulante lungo termine nel paziente cronicamente allettato a domicilio o in RSA (vedi pag. 8)

(g) Trombofilie (% nella popolazione generale): mutazione del fattore V di Leiden (5%), mutazione del gene della protrombina (2%), deficienza di antitrombina (0,04%), deficienza proteina C reattiva (0,3%), deficienza proteina S (0,3%), anticorpi antifosfolipidi (1-5%).

(h) Il trattamento/profilassi del TEV nella paziente gravida, pur presentando delle buone evidenze di letteratura, è da considerarsi come “off-label” per la durata e, pertanto, non è rimborsato dal SSN.

CECG=calze elastiche a compressione graduata; CPI=compressione pneumatica intermittente; EBPM=eparine a basso peso molecolare; ENF=eparine non frazionate; FPX=fondaparinux; PPS=Padua Prediction Score; RSA=Residenza Sanitaria Assistita; AVK=antagonisti della vitamina K.

1. Paziente oncologico

Le evidenze di letteratura. Rispetto alla popolazione generale, il paziente oncologico ha un rischio maggiore di sviluppare un episodio di TEV. Questo rischio è più elevato in alcune categorie di pazienti che presentano i seguenti fattori di rischio correlati a:

- ▶ **Tipo di neoplasia:** maggiormente a rischio sono i pazienti affetti da tumori cerebrali; adenocarcinoma dello stomaco e del pancreas; carcinoma del polmone, colon, prostata, reni, ovaio e reni; tumori ematologici.
- ▶ **Tipo di trattamento farmacologico:** alcuni farmaci possono incrementare il rischio di TEV. Tra questi si ricordano: tamoxifene; inibitori delle aromatasi (anastrozolo, letrozolo, examestan); inibitori dell’angiogenesi (es. bevacizumab); talidomide o lenalidomide, soprattutto quando associati a chemioterapia o ad alte dosi di desametasone.
- ▶ **Presenza di un catetere venoso centrale.**

Alcune revisioni sistematiche, basate su evidenze di moderata qualità metodologica, indicano che la profilassi con warfarin non riduce la mortalità nel lungo termine a fronte di un incremento del rischio di sanguinamenti maggiori. Per contro, altre revisioni sistematiche, condotte in pazienti neoplastici che hanno impiegato a scopo profilattico eparine (ENF o EBPM), evidenziano una riduzione della mortalità solo nel lungo termine (2 anni) ma non nel breve/medio termine (1 anno). Le eparine mostrano anche una riduzione del TEV a 1 anno. È opportuno inoltre sottolineare come i dati ad oggi disponibili su ENF/EBPM non sono tuttavia in grado di rilevare il corretto profilo di sicurezza e l’incremento della qualità di vita per i soggetti trattati con questi anticoagulanti.

Le indicazioni registrate. Ad oggi, le schede tecniche delle EBPM e del FPX non contemplano il loro impiego per la profilassi del TEV nel “lungo-termine” nel paziente oncologico.

Le possibili soluzioni. Al momento della stesura di questo documento, solo la **nadroparina** è inserita nella Legge 648/96 nell’elenco dei “farmaci con uso consolidato in oncologia negli adulti” e, pertanto, **erogabile esclusivamente attraverso le farmacie ospedaliere** per la seguente indicazione: “profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHORANA > 3, v. **Tabella 9**) [con condizione che l’indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo]”. Una ricerca effettuata tra i verbali della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell’AIFA ha rilevato che, nella seduta del 16-18 febbraio 2015, la Commissione si è espressa favorevolmente per l’estensione di tale indicazione a tutte le EBPM.

Tabella 9. Khorana Score (rischio TEV nel paziente oncologico)

KHORANA SCORE	
Sito della neoplasia:	+2
<input type="checkbox"/> Rischio molto elevato (stomaco, pancreas)	
<input type="checkbox"/> Rischio elevato (polmone, linfoma, neoplasie ginecologiche, vescica, testicolo)	+1
Conta piastrinica pre-chemioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$	+1
Emoglobina < 10g/dl o uso di fattori di crescita per globuli rossi	+1
Conta leucocitaria pre-chemioterapia > 11.000/mm ³	+1
Indice di massa corporea $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	+1
PUNTEGGIO TOTALE	<input type="checkbox"/> ≥ 3 alto rischio <input type="checkbox"/> 1-2 rischio intermedio <input type="checkbox"/> 0 basso rischio

⇒ in attesa della formalizzazione delle decisioni di AIFA, le EBPM nei soggetti ad alto rischio di TEV dovranno essere erogate esclusivamente dal Centro che ha generato la prescrizione, direttamente o tramite la corrispettiva Farmacia ospedaliera.

2. Paziente cronicamente allettato

Le evidenze di letteratura. I soggetti cronicamente allettati rappresentano una classe di pazienti ampiamente eterogenea dal punto di vista clinico. Nonostante la loro similitudine con i pazienti internistici, attualmente sono disponibili pochi studi osservazionali condotti in soggetti allettati a domicilio o in RSA. In questi studi l’incidenza annuale di TEV è stimata essere attorno all’1%. Tuttavia, l’impiego di anticoagulanti non è stato sufficientemente studiato e, pertanto, non è noto il profilo rischio/beneficio di un’anticoagulazione a lungo termine.

L’unico RCT, al momento disponibile sull’impiego di un’eparina a medio termine, in pazienti ricoverati in reparti di medicina interna, è lo studio EXCLAIM. In questo studio, l’impiego di enoxaparina (4000 UI), nel gruppo trattato nel “lungo termine” (media 38 giorni) rispetto a quello trattato nel “breve termine” (media 10 giorni), ha rilevato una riduzione di incidenza di TEV (sintomatico o asintomatico, RR=0,62; IC_{95%}=0,45-8,84) ma non della mortalità totale (RR=1,00; IC_{95%}=0,70-1,43). Inoltre, nel gruppo di pazienti trattati più lungamente con enoxaparina l’incidenza di emorragie maggio-

ri è stata significativamente più elevata (RR=2,51; IC_{95%}=1,21-5,22). In altri termini: la somministrazione prolungata di enoxaparina in pazienti non chirurgici allettati **previene meno di 6 TVP prossimali sintomatiche per 1.000 trattati (IC_{95%}=3-7) al prezzo di 5 o più sanguinamenti maggiori per 1.000 trattati (IC_{95%}=1-14)**. Alla luce delle evidenze disponibili, nella profilassi del TEV nel paziente cronicamente allettato a domicilio o in casa di riposo, le linee guida ACCP **si esprimono contrariamente all'utilizzo routinario** di una tromboprofilassi con anticoagulanti (Grado 2C).

Le indicazioni registrate. Le indicazioni nel paziente medico sono riportate per FPX (dose 1,5 o 2,5 mg/die), enoxaparina (dose di 4000 UI/die), parnaparina e reviparina (Tabelle 12-13). Mentre per FPX il trattamento è limitato a 6-14 giorni per le altre eparine sopraccitate la durata del trattamento è piuttosto vago (fino a deambulazione o fino a tutto il periodo a rischio). Tuttavia, alla luce degli studi ad oggi disponibili nel paziente medico (v. studio EXCLAIM), una profilassi del TEV nel paziente cronicamente allettato non dovrebbe superare i 38 giorni di terapia in quanto, oltre tale periodo, il reale profilo rischio/benefico di un trattamento anticoagulante non è attualmente noto.

Le possibili soluzioni. I dati ad oggi disponibili in merito ad un trattamento anticoagulante prolungato è limitato ai risultati ottenuti dallo studio EXCLAIM, condotto su pazienti ricoverati in un reparto internistico con caratteristiche clinico/assistenziali non sempre sovrapponibili a quelle dei soggetti allettati a domicilio o in casa di riposo, frequentemente rappresentati da **anziani con elevato grado di fragilità**. In tali soggetti, pertanto, la prescrizione di EBPM dovrà essere attentamente rivalutata alla luce delle evidenze ad oggi disponibili.

3. Donne seguite nell'ambito di tecniche di fecondazione medico-assistita

Le evidenze di letteratura. Studi retrospettivi indicano che la comparsa di TEV in donne sottoposte a trattamenti di fecondazione medico-assistita sono comprese tra lo 0,1-0,3%. Nelle donne invece che, nel corso del trattamento di induzione ormonale, manifestano una "sindrome da iperstimolazione ovarica", l'incidenza di tromboembolismo sale al 4,1%. Secondo le linee guida ACCP un trattamento profilattico routinario con EBPM è controindicato nelle donne che si sottopongono a tecniche di riproduzione medico assistita (NNT=781, Grado 1B). Viceversa, in pazienti che manifestano una sindrome da iperstimolazione ovarica l'impiego di una profilassi con eparine appare più appropriato (NNT=39, Grado 2C).

Le indicazioni registrate. Ad oggi, le schede tecniche delle EBPM non contemplano il loro impiego per la profilassi del TEV nel "lungo-termine" nelle pazienti sottoposte a tecniche di fecondazione medico-assistita.

Le possibili soluzioni. Solo per le pazienti che manifestano una "sindrome da iperstimolazione ovarica" le EBPM potranno essere eventualmente erogate dal Centro prescrittore nell'ambito delle disposizioni previste dalla DGRV 685/2014. La normativa è consultabile al sito: www.ulss16.padova.it/it/sovradistrettuali/assistenza-farmaceutica-territoriale/assistenza-farmaceutica-territoriale/impiego-off-label-di-medicinali/732. Per tutte le altre pazienti le EBPM non sono rimborsate dal SSN.

4. Donne in gravidanza con anamnesi di pregresso TEV

Le evidenze di letteratura. La presenza in anamnesi di una storia di TEV non associato a fattori "transitori" (es. pregresso TEV insorto in una precedente gravidanza o a seguito dell'impiego di contraccettivi orali) può costituire un importante fattore di rischio per lo sviluppo di un altro evento nel corso di una gravidanza e nel periodo post-partum. Limitate evidenze indicano un possibile beneficio nell'impiego di EBPM in questa tipologia di pazienti (Grado 2C).

Le indicazioni registrate. Ad oggi, le schede tecniche delle EBPM non contemplano il loro impiego per la profilassi del TEV nel "lungo-termine" nelle pazienti gravide con anamnesi di TEV.

Le possibili soluzioni. Solo per le pazienti in gravidanza, ad alto rischio di TEV, le EBPM potranno essere eventualmente erogate dal Centro prescrittore nell'ambito delle disposizioni previste dalla succitata DGRV 685/2014. Per tutte le altre pazienti le EBPM non sono rimborsate dal SSN.

5. Donne in gravidanza affette da trombofilia

Le evidenze di letteratura. La trombofilia include un gruppo di malattie ereditarie o acquisite che determinano uno stato di ipercoagulabilità che si associa ad un aumento di eventi avversi durante la gravidanza, quali comparsa di TEV e/o complicanze ostetriche (es. aborti ricorrenti, morte endouterina fetale, pre-eclampsia, ecc.). Alcune revisioni sistematiche indicano che le EBPM presentano un buon profilo rischio/beneficio in questa tipologia di pazienti per la prevenzione del TEV e delle complicanze ostetriche.

Le indicazioni registrate. Ad oggi, le schede tecniche delle EBPM non contemplano il loro impiego per la profilassi del TEV nel "lungo-termine" nelle pazienti affette da trombofilia ereditaria o acquisita.

Le possibili soluzioni. Solo per le pazienti con trombofilia, ad alto rischio di TEV, le EBPM potranno essere eventualmente erogate dal Centro prescrittore nell'ambito delle disposizioni previste dalla succitata DGRV 685/2014.

6. "Terapia ponte"

Le evidenze di letteratura. Le raccomandazioni espresse dalle linee guida ACCP 2012 in merito alla cosiddetta "terapia ponte" risultano essere deboli (**Grado 2C**) in quanto, a suo tempo, dedotte da studi osservazionali e da limitati RCTs. Un recentissimo RCT (studio BRIDGE, NEJM 2015), condotto in 1.884 pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, ha provveduto a valutare eventuali differenze in termini di efficacia (riduzione del rischio tromboembolico) e di sicurezza (sanguinamento maggiore) tra la terapia ponte con EBPM (dalteparina, 100UI/kg 2x/die) e la sola sospensione della terapia con warfarin (follow-up di 30 giorni). I risultati dello studio hanno evidenziato, nei due gruppi, una sostanziale equivalenza nel numero di eventi tromboembolici (0,3% nei pazienti con "terapia ponte" vs 0,4% nei pazienti con sospensione del warfarin). Per contro, l'impiego di dalteparina ha determinato un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori nei soggetti sottoposti a bridging (3.2% vs 1,3%).

Le indicazioni registrate. Ad oggi, le EBPM non presentano l'indicazione per l'impiego nella "terapia ponte" e, pertanto, la loro prescrizione è da ritenersi "off-label" (onere economico a carico del paziente).

7 Trattamento farmacologico del TEV

Le fasi relative al trattamento del TEV sono schematicamente riportate nella **Figura 1**. La terapia prevede un'immediata somministrazione di un anticoagulante parenterale e la contemporanea embridazione con un anticoagulante orale.

In pazienti con TVP/EP è raccomandato iniziare la terapia con un anticoagulante parenterale assieme a AVK o NAO rispetto alla monosomministrazione del solo anticoagulante orale (**Grado 1B**).

Figura 1. Fasi del trattamento del TEV



* ENF, EBPM, FPX †warfarin, acenocumarolo ‡ EBPM, NAO

La terapia del TEV è schematizzata nella **Tabella 10** per i pazienti non oncologici e nella **Tabella 11** per quelli oncologici.

Tabella 10. Terapia farmacologica del tromboembolismo venoso in pazienti non oncologici

Diagnosi	Trattamento iniziale ^(a)	Continuazione della terapia e durata ^(b)
EP	EBPM o FPX piuttosto di ENF (Grado 2) ^(c)	AVK (INR 2-3) (Grado 1B) o in alternativa un NAO ^(d) (Grado 2C) per almeno 3 mesi
TVP arti inferiori	EBPM o FPX piuttosto di ENF (Grado 2)	<ul style="list-style-type: none"> - AVK (INR 2-3) (Grado 1B) piuttosto di EBPM o in alternativa un NAO^(d) (Grado 2C) per almeno 3 mesi - Avviare, quando possibile, una deambulazione precoce (Grado 2C)
TVP arti superiori	EBPM o FPX piuttosto di ENF (Grado 2)	AVK (INR 2-3) per almeno 3 mesi (Grado 2B)
TVS arti inferiori ^(e)	FPX 2,5 mg per 30-45 giorni piuttosto di EBPM ^(f) (Grado 2C)	-
SPT arti inferiori	<ul style="list-style-type: none"> - 1^a scelta: CECG (Grado 2C) - 2^a scelta: CPI (Grado 2B) - Nessun beneficio nell'impiego di farmaci "venoattivi"^(g) (Grado 2C) 	-

(a) Per la dose da utilizzare e la durata della terapia fare riferimento alle schede tecniche dei singoli prodotti (vedi Tabelle 12 e 13).

(b) Un'eventuale continuazione della terapia anticoagulante oltre i 3 mesi deve essere rivalutata sulla base del rischio di sanguinamento del paziente.

(c) Aggiunta di trattamento trombolitico se presente ipotensione.

(d) NAO per pazienti che non possono intraprendere terapia con AVK.

(e) I pazienti candidabili al trattamento farmacologico devono manifestare una TVS acuta, sintomatica ed isolata degli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm e documentata da indagine ultrasonografica o da altri esami obiettivi (scheda tecnica Arixtra).

(f) Le EBPM, in Italia, non sono registrate per questa indicazione.

(g) Farmaci "venoattivi": rutoside, defibrotide, flavonoidi.

CECG=calze elastiche a compressione graduata; CPI=compressione pneumatica intermittente; EBPM=eparine a basso peso molecolare; EP=embolia polmonare; ENF=eparine non frazionate; FPX=fondaparinux, NAO=nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban, apixaban); SPT=sindrome post-trombotica; TVP=trombosi venosa profonda; TVS=trombosi venosa superficiale; AVK=antagonisti della vitamina K (warfarin o acenocumarolo).

Tabella 11. Terapia farmacologica del tromboembolismo venoso in pazienti oncologici

Diagnosi	Trattamento e durata ^(a)
EP	EBPM per oltre 3 mesi piuttosto di AVK ^(b) (Grado 2B). AVK preferibili rispetto a NAO ^(c) (Grado 2C)
TVP arti inferiori	EBPM per oltre 3 mesi ^(b) piuttosto di AVK (Grado 2B). AVK preferibili rispetto a NAO ^(c) (Grado 2B)

(a) La continuazione della terapia anticoagulante deve essere rivalutata di volta in volta sulla base del rischio di sanguinamento del paziente.

(b) Per terapie prolungate l'impiego dell'EBPM è da considerarsi "off-label" e, pertanto, è necessario fare riferimento alle schede tecniche dei singoli prodotti (vedi Tabelle 12-13). Per durate superiori il farmaco a quanto previsto il farmaco non è rimborsato dal SSN.

(c) NAO

EBPM=eparine a basso peso ; EP=embolia polmonare; NAO=nuovi anticoagulanti orali; TVP=trombosi venosa profonda; AVK=antagonisti vitamina K.

Note generali nella terapia anticoagulante nei soggetti con TEV:

- Iniziare immediatamente la terapia anticoagulante con EBPM/ENF o FPX a dosaggi terapeutici. Dal momento che le EBPM, FPX e NAO sono escreti prevalentemente attraverso i reni, le ENF sono da preferirsi nei soggetti affetti da grave insufficienza renale.
- Nei pazienti non oncologici iniziare contemporaneamente all'eparina/FPX una terapia con anticoagulante orale (embridazione) e, se utilizzato un AVK, programmare un controllo dell'INR.
- Nei pazienti con TEV e neoplasia attiva, le linee guida suggeriscono la prosecuzione del trattamento con EBPM piuttosto che con un anticoagulante orale. Si rileva tuttavia che tale indicazione non è attualmente registrata e, pertanto, l'impiego nel lungo termine è da considerarsi una prescrizione "off-label".
- Nei soggetti con TVP degli arti inferiori è raccomandata, quando possibile, una mobilizzazione attiva.

8

Le 10 regole per la corretta gestione della terapia anticoagulante con AVK

Di seguito sono riportate le principali raccomandazioni in merito alla corretta gestione della terapia con un AVK:

1. In soggetti non fragili, si suggerisce di iniziare la terapia anticoagulante orale con AVK alla dose di 5 mg/die per i primi 2 giorni, aggiustando la dose sulla base dell'INR (Grado 2C).
2. In pazienti con un episodio di TEV si suggerisce di intraprendere la terapia con AVK 1 o 2 giorni dopo aver iniziato la terapia con eparina (Grado 1B).
3. Per i pazienti in terapia con AVK si raccomanda di raggiungere valori di INR compresi tra 2,0 e 3,0 piuttosto di valori più bassi (INR<2,0) o più alti (INR 3,0-5,0) (Grado 1B).
4. Per i pazienti in terapia con AVK e valori di INR stabili, si suggerisce di misurare trimestralmente l'INR piuttosto che con cadenza mensile (Grado 2B).
5. Nei soggetti in terapia con AVK si suggerisce di evitare la concomitante somministrazione di FANS, compresi i COX-2 inibitori (Grado 2C).
6. Nei pazienti in terapia con AVK si suggerisce di evitare la concomitante somministrazione di antiaggreganti piastrinici (es. ASA, ticlopidina, clopidogrel, ecc.) ad eccezione di quelle condizioni cliniche nelle quali il beneficio è superiore ai potenziali rischi di sanguinamento (es. pazienti con valvole meccaniche, soggetti con sindrome coronarica acuta, pazienti sottoposti a recenti interventi di stent o bypass coronarico) (Grado 2C).
7. Nei soggetti con grave insufficienza renale (clearance creatinina < 30 mL/min) in terapia con EBPM si suggerisce una riduzione della dose piuttosto dell'impiego di dosi standard (Grado 2C).
8. Nei pazienti in terapia con AVK con un valore di INR compreso tra 4,5 e 10 ma senza evidenza di sanguinamento non è raccomandata la somministrazione orale di vitamina K (Grado 2B).
9. Nei pazienti in terapia con AVK con un valore di INR > 10 ma senza evidenza di sanguinamento si raccomanda la somministrazione orale di vitamina K (Grado 2C).
10. Nei pazienti con AVK con un sanguinamento maggiore si raccomanda la rapida somministrazione di complessi protrombinici a quattro fattori e la somministrazione endovenosa lenta di 5-10 mg di vitamina K (Grado 2C).

9

Indicazioni, dosaggi e durata di trattamento registrate nel TEV**Tabella 12. Indicazioni e dosaggi registrati per FPX e EBPM nel TEV**

Principio attivo	FPX	Nadroparina		Enoxaparina		Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
Nome commerciale	Arixtra	Fraxiparina Seleparina	Fraxodi Seledie	Clexane	Clexane T	Fragmin	Clivarina	Fluxum	Ivor
Profilassi TEV^(a)									
Profilassi in chirurgia ortoped. magg.	X	X	-	X	-	X	X	X	X
Profilassi in chirurgia generale magg.	X	X	-	X	-	X	X	X	X
Profilassi in paziente medico	X	-	-	X	-	-	X	X	-
Trattamento TEV/TVS^(b)									
Trattamento TVP	X ^(*)	X	X ^(*)	X	X	X ^(*)	X	X	X ^(*)
Trattamento EP	X ^(*)	-	-	-	-	-	-	-	-
Trattamento TVS isolata	X ^(*)	-	-	-	-	-	-	-	-

(a) **Dosaggi utilizzati nella profilassi del TEV [sempre in unica somministrazione giornaliera]**

- FPX: 1,5 / 2,5 mg
- Nadroparina: il dosaggio è definito sulla base del peso corporeo
- Enoxaparina: 4000 UI
- Dalteparina: 2500 UI, 5000 UI
- Reviparina: 1750 UI (chirurgia generale) - 4200 UI (chirurgia ortopedica)
- Parnaparina: 3200 UI (chirurgia generale) - 4250 UI (chirurgia ortopedica)
- Bemiparina: 2500 UI (chirurgia generale) - 3500 UI (chirurgia ortopedica)

(b) **Dosaggi utilizzati nel trattamento del TEV [in somministrazione b.i.d. tranne i prodotti indicati con (*) da utilizzare in un'unica somministrazione giornaliera]**

- FPX: 5 mg / 7,5 mg / 10 mg (nel TVS: 1.5 mg / 2,5 mg)
- Nadroparina: il dosaggio è definito sulla base del peso corporeo
- Enoxaparina (l'indicazione è "trattamento TVP con o senza EP": il dosaggio è definito sulla base del peso corporeo)
- Dalteparina: il dosaggio è definito sulla base del peso corporeo
- Reviparina (l'indicazione è "trattamento TVP con o senza EP": il dosaggio è definito sulla base del peso corporeo)
- Parnaparina: 4250 UI, 6400 UI, 8500 UI
- Bemiparina l'indicazione è "trattamento TVP con o senza EP": 5000 UI, 7500 UI, 10000 UI

EP=embolia polmonare; FPX=fondaparinux; TVP=trombosi venosa profonda; TVS=trombosi venosa superficiale

Tabella 13. Durata della terapia registrata per FPX e EBPM nel TEV (in giorni)

Principio attivo	FPX	Nadroparina		Enoxaparina		Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
Nome commerciale	Arixtra	Fraxiparina Seleparina	Fraxodi Seledie	Clexane	Clexane T	Fragmin	Clivarina	Fluxum	Ivor
Profilassi TEV									
Profilassi in chirurgia ortoped. maggiore	9-31	10-fino a deambul.*	-	7-fino a deambul.*	-	5-fino a deambul.*	7-10	10	7-10
Profilassi in chirurgia generale maggiore	5-9	7-fino a deambul.#	-	7-fino a deambul.#	-	5	7-10	7	7-10
Profilassi in paziente medico	6-14	-	-	6-fino a deambul.‡	-	-	10 o periodo a rischio‡	10 o periodo a rischio‡	-
Trattamento TEV/TVS									
Trattamento TVP	7-10	10	10	-	10	5	5-10	7-30	5-9
Trattamento EP	7-10	-	-	-	-	-	-	-	-
Trattamento TVS isolata	30-45	-	-	-	-	-	-	-	-

EP=embolia polmonare; FPX=fondaparinux; TVP=trombosi venosa profonda; TVS=trombosi venosa superficiale;
Evidenze disponibili: * fino a 35 giorni; # fino a 28 giorni; ‡ non superiore a 38 giorni (v. studio EXCLAIM);

Tabella 14. Indicazioni e dosaggi registrati per NAO nel TEV

Principio attivo (nome commerciale)	Dabigatran (Pradaxa) ^(a)			Rivaroxaban (Xarelto) ^(b)			Apixaban (Eliquis)	
	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Dosaggio								
Profilassi TEV in pazienti con CPA o CPG	X ^(c)	X	-	X	-	-	X ^(a)	-
Trattamento TVP e EP e prevenzione recidive	-	X	X	-	X ^(d)	X	X ^(e)	X ^(f)

(a) Somministrazione b.i.d.

(b) Monosomministrazione giornaliera

(c) Dosaggio di dabigatran relativo a pazienti con Cl creatinina tra 30-50 mL/min

(d) Da usare in somministrazione b.i.d. per i primi 21 giorni e proseguire poi in monosomministrazione giornaliera

(e) Indicato solo per la prevenzione recidive TVP/EP: 2,5 mg b.i.d.

(f) Indicato solo per il trattamento TVP/EP: 10 mg b.i.d. per i primi 7 giorni seguiti da 5 mg b.i.d.

CPA=chirurgia protesica dell'anca; CPG=chirurgia protesica del ginocchio; EP=embolia polmonare; NAO=nuovi anticoagulanti orali; TEV=tromboembolismo venoso; TVP=trombosi venosa profonda.

Tabella 15. Durata della terapia registrata per NAO nel TEV (in giorni)

Principio attivo (nome commerciale)	Dabigatran (Pradaxa) ^(a)			Rivaroxaban (Xarelto) ^(b)			Apixaban (Eliquis)	
	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Dosaggio								
Profilassi TEV in pazienti con CPA o CPG	10 ^(c)	10 (CPG) e 28-35 (CPA)	-	14 (CPG) e 35 (CPA)	-	-	10-14 (CPG) e 32-38 (CPA) ^(a)	-
Trattamento TVP e EP e prevenzione recidive	-	almeno 3 mesi	almeno 3 mesi	almeno 3 mesi	almeno 3 mesi ^(d)	almeno 3 mesi	Variabile ^(e)	almeno 3 mesi ^(f)

(a) Somministrazione b.i.d.

(b) Monosomministrazione giornaliera

(c) Dosaggio di dabigatran relativo a pazienti con Cl creatinina tra 30-50 mL/min

(d) Da usare in somministrazione b.i.d. per i primi 21 giorni e proseguire poi in monosomministrazione giornaliera.

(e) Indicato solo per la prevenzione recidive TVP/EP: 2,5 mg b.i.d. da iniziare dopo il completamento di sei mesi di trattamento con apixaban 5 mg b.i.d. o con un altro anticoagulante. La durata della terapia è in funzione del profilo rischio/beneficio del singolo paziente.

(f) Indicato solo per il trattamento TVP/EP: 10 mg b.i.d. per i primi 7 giorni seguiti da 5 mg b.i.d.

CPA=chirurgia protesica dell'anca; CPG=chirurgia protesica del ginocchio; NAO=nuovi anticoagulanti orali; EP=embolia polmonare; TEV=tromboembolismo venoso; TVP=trombosi venosa profonda.

10 Modalità di prescrizione e dispensazione degli anticoagulanti

La **Tabella 16** sintetizza le modalità di prescrizione ed erogazione degli anticoagulanti utilizzati nella profilassi/ trattamento del TEV.

Tabella 16. Prescrizione e modalità di erogazione degli anticoagulanti nella profilassi/trattamento del TEV

Farmaco	Indicazione	Tipo ricetta	Modalità distribuzione
EBPM (dosaggi per profilassi, v. Tabella 12)	Profilassi TVP dopo intervento ortopedico maggiore o intervento di chirurgia generale maggiore.	Ricetta SSN <u>con indicazione PHT</u>	DD/DPC
EBPM (dosaggi per profilassi, v. Tabella 12)	Profilassi TVP per interventi chirurgici diversi da quelli sopra.	Ricetta SSN	DD(*)/Convenzionata
EBPM (dosaggi per trattamento, v. Tabella 12)	Trattamento della TVP (nei limiti temporali della scheda tecnica come da tabella 13).	Ricetta SSN	DD(*)/Convenzionata
Fondaparinux	Profilassi TVP/EP, trattamento TVP, trattamento TVS (v. dosaggi Tabella 12).	Ricetta SSN	DD/DPC
Dabigatran 75mg/110mg Rivaroxaban 10mg Apixaban 2,5mg	Profilassi TVP dopo chirurgia anca/ginocchio.	Ricetta SSN solo se effettuata da centri ospedalieri o specialista ortopedico/fisiatra (non dal MMG)	DD/DPC
Dabigatran 110mg/150mg Rivaroxaban 15mg/20mg Apixaban 2,5mg/5mg	Trattamento TVP/EP.	Ricetta SSN (anche del MMG su PT#)	DD/DPC

* solo dopo dimissione ospedaliera o visita ambulatoriale

PT=Piano Terapeutico rilasciato da Centri autorizzati previo inserimento del paziente nel Registro AIFA

EBPM=eparine a basso peso molecolare; EP=embolia polmonare; DD=distribuzione diretta; DPC=distribuzione per conto; PHT=prontuario ospedale (H) - territorio(T); SSN=sistema sanitario nazionale; TVP=trombosi venosa profonda.

11 Prescrizioni di farmaci per impieghi diversi da quelle registrati (“off-label”)

Riferimenti normativi: art. 3 del DL n. 23 del 17/02/1998, coordinato con la L. di conversione n. 94 del 08/04/1998; DGRV n. 685/2014.

Le indicazioni terapeutiche di un farmaco, così come le controindicazioni, le interazioni, le avvertenze, la posologia, le modalità di somministrazione sono fissati da enti regolatori dopo adeguata valutazione dei risultati di studi clinici in precedenza attuati. Tali elementi sono riportati nella scheda tecnica di un farmaco, approvata con decreto di registrazione ministeriale (Autorizzazione Immissione in Commercio - A.I.C.). L'utilizzo di un farmaco al di fuori delle indicazioni autorizzate è normato dalla legge 94/98 (“*legge Di Bella*”) che prevede quanto segue:

... “Il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall’A.I.C. rilasciata dal Ministero della Sanità.”

... “In casi singoli il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale per indicazioni diverse da quelle riportate nell’A.I.C., qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con altri medicinali e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale”. ⇒ v. sotto “*Modifiche apportate dalla Legge Finanziaria 2008*”.

... “In nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale ...”

⇒ il farmaco deve essere pertanto prescritto in fascia C.

Modifiche apportate dalla Legge Finanziaria 2008

Riferimenti normativi: L. 24 dicembre 2007 n. 244 (GU n. 300 del 28/12/2007).



All'art. 348 della legge finanziaria del 2008 è stato introdotto un'importante articolo che va ulteriormente a regolamentare l'ambito di prescrizione di farmaci per indicazioni non autorizzate. In particolare la nuova normativa prevede che: "...in nessun caso il medico curante può prescrivere un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata". Tale divieto si estende non solo per le prescrizioni da effettuarsi a carico del SSN ma anche nel caso in cui il farmaco venga prescritto a pagamento del paziente, a meno che non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase II. In quest'ultimo caso, ai sensi della legge 94/98, il farmaco può essere prescritto a carico dell'assistito previo ottenimento del consenso informato dello stesso.

Componenti del Gruppo di Lavoro:

Dott. Giampiero Avruscio (Direttore UOC Angiologia - Azienda Ospedaliera di Padova)
 Dr.ssa Francesca Bano (S.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS 16)
 Dott. Alberto Banzato (UO Cardiologia - Istituto Oncologico Veneto)
 Dott. Giuseppe Camporese (UOC Angiologia - Azienda Ospedaliera di Padova)
 Dr.ssa Michela Galdarossa (S.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS 16)
 Dott. Umberto Gallo (S.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS 16)
 Dr.ssa Anna Maria Grion (Direttore S.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS 16)
 Dott. Edoardo Mampreso (UO Neurologia - Ospedale di Piove di Sacco)
 Dr.ssa Francesca Mannucci (S.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS 16)
 Dr.ssa Lorella Miconi (Dirigente medico Distretto 1- ULSS 16)
 Dott. Giovanni Nante (UO Clinica Geriatrica - Azienda Ospedaliera di Padova)
 Dr.ssa Verena Niederwanger (S.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS 16)
 Prof. Vittorio Pengo (UOC Cardiologia - Azienda Ospedaliera di Padova)
 Dr.ssa Susanna Paccagnella (UOC Farmacia - Azienda ospedaliera di Padova)
 Dott. Daniele Polito (Medico di Medicina Generale - ULSS 16)
 Dr.ssa Sonia Ragazzo (UO Cardiologia - Ospedale S. Antonio)
 Prof. Giampaolo Rossi (UO Clinica Iperensione Arteriosa AOP)
 Dott. Giovanni Santostasi (Amb. Cardiologia - Distretto 2 ULSS 16)

