



**PROTOCOLLO OPERATIVO AZIENDALE
PO ASL AL 01
PROFILASSI DELLA MALATTIA
TROMBOEMBOLICA VENOSA**

Data di emissione:
Gennaio 2018
Rev: 01
Pag 1 di 30

**PO ASL AL 01
PROFILASSI DELLA MALATTIA
TROMBOEMBOLICA VENOSA**

	Responsabili - Firme			Firma
	Nome e Cognome		Funzione/i	
Redazione	Paola	Casasco	Dirigente Medico SIMT ASL AL	
	Maria Rosa	Savarro	Resp.Farmaceutico Alessandria	
	Federica	Ferraris	Dirigente Farmacista	
Verifica	Giuseppe	Semino	Responsabile SIMT ASL AL	
	Gianfranco	Ghiazza	Direttore Dip Strutturale Medico	
	Paolo	Tava	Direttore Dip Strutturale Chirurgico	
	Marialuisa	D'Orsi	Responsabile SC Farmacia Ospedaliera e SC Farmacia Territoriale ASL AL	
Approvazione	Simone	Porretto	Direttore SC DSPO ASL AL	

INDICE

1.	TITOLO	Pag.3
2.	MODIFICHE	Pag.3
3.	AMBITO DI APPLICAZIONE	Pag.3
4.	DEFINIZIONI: acronimi utilizzati	Pag.3
5.	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ	Pag.4
5.1	INTRODUZIONE e LIVELLI DI RACCOMANDAZIONE PER I FARMACI ANTITROMBOTICI	Pag.4
5.2	METODI PER LA PROFILASSI DEL TEV	Pag.6
5.3	CONTROINDICAZIONI ALL'UTILIZZO DEI MEZZI DI PROFILASSI	Pag.7
5.4	PROFILASSI	Pag.8
5.4.1.	<i>PROFILASSI E INSUFFICIENZA RENALE</i>	Pag.8
5.4.2.	<i>PROFILASSI ED ANESTESIA LOCO-REGIONALE</i>	Pag.8
5.4.3.	<i>PROFILASSI DEL PAZIENTE CHIRURGICO (NON ORTOPEDICO)</i>	Pag.10
5.4.4	<i>PROFILASSI NEL PAZIENTE IN CHIRURGIA O TRAUMATOLOGIA ORTOPEDICA</i>	Pag.13
5.4.5	<i>PROFILASSI NEL PAZIENTE NON CHIRURGICO</i>	Pag.14
5.5	INDICAZIONI E DOSAGGI REGISTRATI DEI FARMACI USATI NELLA PROFILASSI DEL TEV.	Pag.17
5.6	VALUTAZIONE DEL PROFILO RISCHIO/BENEFICIO	Pag.18
5.7	VALUTAZIONE DEI COSTI NELLA SCELTA DELLA PROFILASSI	Pag.19
5.8	CASI PARTICOLARI NELLA PROFILASSI TEV	Pag.21
5.9	GESTIONE PERIOPERATORIA DI PAZIENTI IN TRATTAMENTO ANTIAGGREGANTE	Pag.25
5.10	GESTIONE PERIOPERATORIA DI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE PARENTERALE	Pag.25
5.11	GESTIONE PERIOPERATORIA DI PAZIENTI CHE ASSUMONO ANTICOAGULANTI ORALI AD AZIONE DIRETTA (DOAC)	Pag.26
5.12	CENTRI TAO E GESTIONE DEI PAZIENTI DA SOTTOPORRE A PROFILASSI	Pag.26
5.13	MODALITÀ DI PRESCRIZIONE E DISTRIBUZIONE DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM)	Pag.27
6.	INDICATORI	Pag.28
7.	RIFERIMENTI E ALLEGATI	
7.1	<i>RIFERIMENTI</i>	
7.2	<i>ALLEGATI</i>	Pag.30

1.TITOLO

Profilassi della malattia tromboembolica venosa

2.MODIFICHE

Revisione 01 : allegato AIFA n.8 della legge 648/96; le modifiche sono evidenziate con barra laterale sinistra

3. AMBITO DI APPLICAZIONE

Tutti i servizi dell'ASL AL

4.DEFINIZIONI: acronimi utilizzati

ACCP	American College Of Chest Physicians
ASA	Acido Acetil Salicilico
RCT	Randomized Controlled Trial
aXa	Anti Fattore Xa
AVK	Antagonisti Vit. K
BPC	Buona Pratica Clinica
BMI	Indice Di Massa Corporea
CE	Calze Elastiche
CECG	Calze Elastiche A Compressione Graduata
CFF	Chirurgia Frattura Femore
CPA	Chirurgia Protesica Dell'anca
CPG	Chirurgia Protesica Del Ginocchio
CPI	Compressione Pneumatica Intermittente
CRAM	Caprini Risk Assessment Model
EBPM	Eparina A Basso Peso Molecolare
ENF	Eparina Non Frazionata
EP	Embolia Polmonare
EV	Endovenosa
FA	Fibrillazione Atriale
FPX	Fondaparinux
HIT	Heparin Induced Thrombocytopenia
IR	Insufficienza Renale
LG	Linee Guida
DOAC	Anticoagulanti Orali Ad Azione Diretta
PPS	Padua Prediction Score
TAO	Terapia Anticoagulante Orale
TEV	Tromboembolismo Venoso
TVP	Trombosi Venosa Profonda
TVS	Trombosi Venosa Superficiale

5.DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

5.1.INTRODUZIONE E LIVELLI DI RACCOMANDAZIONE PER I FARMACI ANTITROMBOTICI

La trombosi venosa profonda (TVP) e/o l'embolia polmonare, complessivamente indicate con il termine di tromboembolismo venoso (TEV), rappresentano, dopo l'infarto del miocardio e l'ictus, la malattia vascolare più comune. Sono la prima causa di morbosità' e mortalità' prevenibile fra i pazienti ospedalizzati e un problema rilevante in molti pazienti dopo dimissione ospedaliera. Anche le più recenti metanalisi di studi controllati randomizzati dimostrano una forte evidenza a favore della profilassi nella riduzione significativa del TEV sia in pazienti chirurgici sia in pazienti di ambito internistico. Maggiori fattori di rischio per TEV sono: interventi di chirurgia maggiore, gravi traumi (soprattutto agli arti inferiori), immobilità' o paresi, cancro e relative terapie, pregressi eventi di TEV, età avanzata, gravidanza e puerperio, terapia ormonale contraccettiva o sostitutiva, patologie internistiche, obesità', presenza di accessi venosi centrali, uso di alcuni farmaci (stimolatori dell'eritropoiesi, alcuni antipsicotici), stati trombofilici congeniti o acquisiti. I progressi della medicina che permettono ora approcci chirurgici anche in pazienti di età molto avanzata, o con importanti comorbidità, hanno dato un ulteriore rilievo alla necessità di definire e applicare valide strategie di prevenzione del TEV. Il presente documento, validato dal gruppo aziendale, intende approfondire e armonizzare le evidenze attualmente disponibili in tema di profilassi del TEV con le indicazioni riportate nelle 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 e le singole schede tecniche dei medicinali autorizzati in Italia per la profilassi del TEV

Livelli di raccomandazione per i farmaci Antitrombotici

Il gruppo di lavoro ACCP ha assegnato un grado di raccomandazione che è una combinazione di due elementi: la prima componente esprime la forza della raccomandazione (Grado 1 o Grado 2). Se gli esperti ACCP, dopo avere ponderato tutte le evidenze, giungono alla conclusione che i benefici apportati siano superiori ai rischi (e/o ai costi), l'utilizzo viene *raccomandato*, in caso contrario gli esperti raccomandano di *non* impiegarlo (Grado 1, FORTE); invece ove ci sia maggiore incertezza sul bilancio complessivo rischi/benefici la raccomandazione sarà di Grado 2 (DEBOLE) e verrà usato il termine "*si suggerisce*"

Il secondo aspetto che contribuisce a definire il grado di raccomandazione concerne la qualità metodologica degli studi condotti in quella specifica condizione clinica, classificata in A (evidenza alta), B (evidenza moderata), C (evidenza debole).

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Grado	Rischio/beneficio	Forza metodologica delle prove	Implicazioni
1A	I benefici superano chiaramente gli effetti indesiderati o viceversa	Evidenza consistente da RCT senza importanti limitazioni o, in via eccezionale, evidenza forte da studi osservazionali	La raccomandazione puo' essere applicata alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle situazioni; è molto improbabile che ulteriori ricerche possano modificare la valutazione dell'effetto.
1B	I benefici superano chiaramente gli effetti indesiderati o viceversa	Evidenza da RCT con importanti limitazioni (risultati inconsistenti, indiretti o imprecisi, debolezze metodologiche) ,o evidenza molto forte da studi osservazionali	La raccomandazione puo' essere applicata alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle situazioni; ulteriori ricerche di alta qualita' potrebbero avere un impatto importante nella valutazione dell'effetto e potrebbero modificare la valutazione stessa.
1C	I benefici superano chiaramente gli effetti indesiderati o viceversa	Evidenza per almeno un risultato cruciale da studi osservazionali, da sequenze di casi o da RCT con serie limitazioni o evidenza indiretta	La raccomandazione puo' essere applicata alla maggior parte dei pazienti in molte circostanze; è molto probabile che ulteriori ricerche di alta qualita' abbiano un impatto importante sulla valutazione dell'effetto e potrebbero modificare la valutazione stessa
2A	I benefici e gli effetti indesiderati sono abbastanza bilanciati	Evidenza consistente da RCT senza importanti limitazioni o, eccezionalmente, evidenza forte da studi osservazionali	L'azione piu' opportuna potrebbe variare a seconda delle circostanze o delle preferenze del paziente; è molto improbabile che ulteriori ricerche modifichino la valutazione dell'effetto.
2B	I benefici e gli effetti indesiderati sono abbastanza bilanciati	Evidenza da RCT con importanti limitazioni (risultati inconsistenti, indiretti o imprecisi, debolezze metodologiche) o evidenza molto forte da studi osservazionali	L'azione piu' opportuna potrebbe variare a seconda delle circostanze o delle preferenze del paziente; ulteriori ricerche di alta qualita' potrebbero avere un impatto sulla valutazione dell'effetto e potrebbero modificare la valutazione stessa
2C	I benefici e gli effetti indesiderati sono abbastanza bilanciati	Evidenza per almeno un risultato cruciale da studi osservazionali, da una sequenza di casi clinici o da RCT con serie limitazioni o evidenza indiretta	Attre alternative potrebbero essere ugualmente ragionevoli; è molto probabile che ulteriori ricerche di alta qualita' abbiano un impatto importante sulla valutazione dell'effetto e potrebbero modificare la valutazione

Gordon H. Guyatt et al., Chest. 2012; 141 (2_suppl): 53S-70S

5.2 METODI PER LA PROFILASSI DEL TEV

1) METODI GENERALI

Nei pazienti immobilizzati, la stasi venosa puo' 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 viscosita' del sangue e nei pazienti immobilizzati contribuisce a ridurre la velocita' 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.

-Compressione pneumatica intermittente (CPI): consiste nell'applicazione di un manicotto 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

- Eparine non frazionate (ENF): sono costituite da catene polisaccaridiche con peso molecolare tra 3000 e 30000 dalton. Hanno un'azione indiretta in quanto richiedono la presenza di antitrombina III.
L'attivita' anticoagulante si esplica mediante l'inibizione soprattutto della trombina e del fattore X attivato. Nell'impiego delle ENF si raccomanda l'esecuzione di un emocromo basale e di uno ogni 2-3 giorni fino al 15° giorno al fine di evitare il rischio di HIT. Per l'elevata variabilita' di risposta è indicato il monitoraggio di laboratorio (aPTT).
- Eparine a basso peso molecolare (EBPM): sono prodotte dalla depolimerizzazione delle ENF e hanno un peso molecolare compreso tra 3000 e 7000 dalton. Queste caratteristiche consentono un profilo farmacocinetico piu' prevedibile, una maggiore biodisponibilita' e una emivita compresa tra 4 e 6 ore. Le EBPM sono utilizzabili in monosomministrazione giornaliera (quando impiegate in profilassi), senza necessita' di monitoraggio di laboratorio.
- Fondaparinux (FPX): inibitore selettivo del fattore Xa, è un pentasaccaride sintetico contenente unicamente le 5 unita' 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.
- Antagonisti della Vit. K (AVK): a questa categoria appartengono il warfarin e l'acenocumarolo. Agiscono inibendo l'enzima vit. K epossido-reduttasi coinvolto nella rigenerazione della vitamina stessa con conseguente riduzione dei fattori della coagulazione Vit. 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.

- Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC): attualmente sono registrati in Italia farmaci anticoagulanti orali che agiscono come inibitori diretti del fattore II (Dabigatran) o del fattore Xa (Rivaroxaban e Apixaban). In generale si puo' affermare che tutti i DOAC 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.

5.3 CONTROINDICAZIONI ALL'UTILIZZO DEI MEZZI DI PROFILASSI

EPARINE	CE E CPI	DOAC/AVK
<ul style="list-style-type: none"> • Coagulopatie o Piastrinopenia • Sanguinamento incontrollato • Ulcera peptica (attiva/recente sanguinamento) • Varici esofagee e recente sanguinamento • Malformazioni vascolari cerebrali • Emorragia cerebrale (attuale o recente) • trombocitopenia/trombosi da eparina • Lesione midollare spinale incompleta con ematoma perispinale • Lesioni oculari traumatiche • Allergia ad eparina 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema massivo delle gambe • Gravi lesioni cutanee • Grave patologia ischemica degli arti inferiori • Frattura ossea delle gambe • Deformita' estreme delle gambe • TVP o sospetta TVP (solo CPI) 	<ul style="list-style-type: none"> • DOAC: Insuff. Renale grave (CrCl < 30 ml/min per Dabigatran , < 15 ml/min per Apixaban e Rivaroxaban). Malattie gastrointestinali a rischio sanguinamento (rettocolite ulcero-emorragica, varici esofagee, ernia jatale ect). Malattie ematologiche, piastrinopenia Malattia epatica associata a coagulopatia e rischio di sanguinamento clinicamente rilevante, insufficienza epatica grave, insufficienza epatica lieve o moderata (Child-Pugh Classe A o B): usare con cautela. Gravidanza. Peso < 50 Kg. • AVK: gravidanza, recente emorragia maggiore, scompenso cardiaco, grave insufficienza renale, ulcere gastrointestinali , rettocolite ulcerosa, varici esofagee , ernia jatale, tireotossicosi, malnutrizione, steatorrea, insufficienza epatica grave , malattie ematologiche, piastrinopenia.

5.4 PROFILASSI

5.4.1 PROFILASSI E INSUFFICIENZA RENALE

Nei pazienti con aumento dei livelli di creatinina e nei pazienti anziani (anche con livelli di creatinina nel range di normalità) si consiglia di stimare il filtrato glomerulare (eGFR).

Possono essere utilizzate le seguenti formule:

MDRD modificata:

$eGRF \text{ (ml/min)} = [(175 * Cr^{-1,154}) * (eta' - 0,203) * (0,742 \text{ se femmina})]$

http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm

Cockcroft-Gault:

$eGFR \text{ (ml/min)} = [(0,85 \text{ se femmina}) * (140 - eta') * peso] : (72 * creatinina)$

<http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>

Nei pazienti con insufficienza renale severa (eGFR < 30 ml/min), in assenza di dati di letteratura che possano guidare le scelte terapeutiche del clinico, si suggeriscono le seguenti opzioni (BPC):

- Monitoraggio attento dei segni e sintomi di sanguinamento
- Considerare la sospensione di altri farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento
- Uso di mezzi non farmacologici di profilassi (CE o CPI): nei pazienti chirurgici a rischio moderato tale metodica si è dimostrata efficace e non aumenta il rischio di sanguinamento
- Uso dell'eparina non frazionata monitorizzando l'aPTT; non è possibile la sua adozione in pazienti a rischio più elevato (chirurgia ortopedica maggiore).
- Riduzione empirica della dose di EBPM o fondaparinux: solo per l'enoxaparina viene fornita in scheda tecnica la modalità di riduzione della dose. Da notare tuttavia che l'efficacia e la sicurezza di tale approccio non sono note.
- Per il fondaparinux esiste una apposita formulazione da 1,5 mg per l'insufficienza renale moderata.
- Monitoraggio dell'anti-fattore Xa: permette di variare la dose di EBPM a seconda dei livelli di anti-fattore Xa per evitare l'accumulo del farmaco.
- Cautela nell'utilizzo dell'EBPM in pazienti con insufficienza renale severa (eGFR < 30 ml/min) soprattutto quando associata ad età avanzata e/o basso peso corporeo (<50 kg) o in casi in cui si preveda una profilassi prolungata.
- Cautela nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (eGFR tra 30 e 60 ml/min) nella scelta dei DOAC.

5.4.2 PROFILASSI ED ANESTESIA LOCO-REGIONALE

L'impiego di tecniche loco-regionali interessa ormai quasi tutte le branche chirurgiche e, in base alle evidenze di letteratura, si può considerare un presidio per la riduzione delle complicanze tromboemboliche (aumenta la fibrinolisi, riduzione della aggregabilità piastrinica).

La complicanza più temuta è l'ematoma spinale-epidurale. Data la scarsa incidenza dell'evento (1:40000-220000 per l'anestesia spinale, 1:31000-150000 per l'epidurale), non si dispone di studi significativi a livello statistico per la dimostrazione di evidenze, pertanto ci si riferisce ad opinioni di esperti; inoltre bisogna considerare la difficile stima del rischio emorragico in pazienti che assumono più farmaci per cui verosimilmente tale rischio differisce da quello legato al singolo principio attivo. Un altro problema è rappresentato dalla valutazione del bilancio rischio-beneficio in pazienti sottoposti a terapie antiaggreganti plurifarmacologiche (es. ASA + Clopidogrel) per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari.

Fattori di rischio:

- ✓ Sesso femminile
- ✓ età avanzata
- ✓ chirurgia ortopedica
- ✓ spondilite anchilosante
- ✓ insufficienza renale
- ✓ coagulopatia preoperatoria o secondaria all'intervento o a terapia farmacologica
- ✓ punture multiple o traumatiche
- ✓ inserzione o rimozione del cateterino
- ✓ utilizzo di aghi di grosso calibro.

Indicazioni generali:

- ✓ valutare emocromo, piastrine, PT e aPTT
- ✓ storia clinica e terapia pre-operatoria
- ✓ considerare l'eventuale sospensione o sostituzione di farmaci anticoagulanti
- ✓ concordare con il chirurgo trattamenti e tromboprolifassi in base alla stratificazione del rischio trombotico-emorragico
- ✓ escludere i blocchi centrali nelle coagulopatie preesistenti o nelle piastrinopenie (<100000)
- ✓ monitoraggio neurologico ogni 2 ore in caso di blocco traumatico o di terapia anticoagulante nel perioperatorio.

Classi farmacologiche:

- ✓ ENF: per l'esecuzione di un blocco centrale o la rimozione di un catetere peridurale attendere 6 ore dall'ultima somministrazione. Dopo l'esecuzione di un blocco centrale o la rimozione di un catetere epidurale attendere 4 ore prima della successiva somministrazione. Prolungare gli intervalli di 6-12 ore in caso di bloody tap o puntura difficoltosa. Controllare le piastrine dopo 4-5 giorni di terapia.
- ✓ EBPM: per l'esecuzione di un blocco centrale o la rimozione di un catetere peridurale attendere 12 ore dall'ultima somministrazione in caso di dose profilattica e 24 ore in caso di dose terapeutica. Dopo l'esecuzione di un blocco centrale o la rimozione di un catetere peridurale attendere 4 ore prima della dose successiva. Controllo piastrinico dopo 5 giorni di terapia.
- ✓ FONDAPARINUX: per l'esecuzione di un blocco centrale o la rimozione di un catetere peridurale attendere 24 ore dall'ultima dose. Per la dose successiva attendere 12 ore.
- ✓ TIENOPIRIDINE: il clopidogrel deve essere sospeso almeno 7 giorni prima dell'esecuzione di un blocco; la ticlopidina 14 giorni prima. La loro somministrazione può essere ripresa dopo 12-24 ore.
- ✓ ASA: in assenza di associazione con EBPM, fino al dosaggio di 300 mg/die non c'è controindicazione all'esecuzione di un'anestesia spinale con ago piccolo (25 G). Come precauzione può essere rispettato un periodo di sospensione di 5 giorni.
- ✓ AVK: sospendere i dicumarolici 4-5 giorni prima ma soprattutto assicurarsi che il tempo di protrombina rientri in valori di normalità. Si considerano valori di sicurezza INR < 1,20, attività protrombinica > 70% e fibrinogeno > 100 mg.
- ✓ DOAC: non esistono sufficienti dati per formulare indicazioni precise. Per la sospensione considerare il tempo di emivita dei singoli DOAC e la funzionalità renale del paziente. In generale è prassi far passare un tempo pari a 2 emivite del farmaco tra l'ultima somministrazione dell'anticoagulante e la rimozione del catetere. Massima cautela nell'utilizzo dei DOAC in presenza di blocco neuroassiale (no data). Da scheda tecnica, dopo la rimozione di catetere si consiglia di attendere almeno 2 ore prima della prima assunzione di Dabigatran, 5 per Apixaban.
- ✓ FANS: se assunti da soli non rappresentano un rischio aggiuntivo per lo sviluppo dell'ematoma. In via precauzionale può essere considerata una sospensione di 2 giorni.

5.4.3 PROFILASSI DEL PAZIENTE CHIRURGICO (NON ORTOPEDICO)

– VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO:

il rischio di TEV in un paziente ricoverato deriva dalla somma di fattori predisponenti 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 il “**Caprini Risk Assessment Model**” nel paziente sottoposto a chirurgia generale, , urologica, toracica ,plastica e ricostruttiva, vascolare. Esistono sufficienti elementi per ritenere che tale modello si possa applicare anche nella chirurgia ginecologica (Tab. 1).

Tab 1 Stratificazione del rischio TEV in pz. Chirurgici: CRAM (Caprini Risk Assessment Model)

1 punto	2 punti	3 punti	5 punti
<ul style="list-style-type: none"> - Eta' 41-60 - Chirurgia minore - BMI > 25 Kg/m² - Edema arti inferiori - Vene varicose - Gravidanza e puerperio - Anamnesi di aborti inspiegati e ricorrenti - Terapia ormonale sostitutiva - Sepsi (< 1 mese) - Patologie polmonari (comprese polmoniti < 1 mese) - Funzionalità polmonare alterata - Infarto miocardico acuto - Scompenso cardiaco (< 1 mese) - Malattia infiammatoria intestinale - Paziente allettato 	<ul style="list-style-type: none"> - Eta' 61-74 - Chirurgia atroscopica - Chirurgia maggiore laparotomia (> 45 minuti) - Chirurgia laparoscopica (< 45 min) - Neoplasia attiva - Allettamento (> 72 ore) - Presenza di catetere venoso centrale 	<ul style="list-style-type: none"> - Eta' > o = 75 anni - Anamnesi di TEV - Familiarità di TEV - Fattore V Leiden - Mutazione G20210A protrombina - Positivita' per Lupus Anticoagulant (LAC) - Iperomocisteinemia - Piastrinopenia epurino-indotta - Altre trombofilie 	<ul style="list-style-type: none"> - Ictus (< 1 mese) - Protesi anca-ginocchio - Frattura anca, pelvi o gamba - Trauma midollo spinale (< 1 mese).

Punteggio totale:

0	1-2	3-4	≥ 5
Rischio TEV molto basso (< 0,5%)	Rischio TEV basso (circa 1,5%)	Rischio TEV moderato (circa 3,0%)	Rischio TEV alto (circa 6%)

– 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. In riferimento alla letteratura considerata nelle linee ACCP, la definizione del rischio emorragico è lasciata a "suggerimenti". Sono infatti indicazioni empiriche, non basate su studi clinici, per le quali non è possibile precisare il grado dell'evidenza/ raccomandazione.

Per il paziente chirurgico (non ortopedico) si considerano (Tab. 2 e Tab 3):

Tab 2

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 < 50000 /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

Tab 3

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 piu' procedure), dissezione difficile o piu' 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, procedure ricostruttive con lembo libero.

Le LG ACCP 2012 in chirurgia (non ortopedica) suggeriscono le modalità di profilassi riportate in Tab 4

– **Tab 4 . Schema di profilassi nel paziente chirurgico non ortopedico**

Rischio TEV	Rischio emorragico	Trattamento *	Esempi (rif. Tab 11 e 12 pag17- 18):
Chirurgia generale e chirurgia addominale/pelvica (include ch. gastrointestinale, ginecologica e urologica)			
Molto basso (CRAM=0)	Basso	Nessuna terapia farmacologica (Grado 1B). Avviare una mobilizzazione precoce e/o CPI se disponibile (Grado 2C)	
Basso (CRAM= 1-2)	Basso	CPI se disponibile e nessuna profilassi farmacologica (Grado 2C)	
Moderato (CRAM = 3-4)	Basso	EBPM (Grado 2B) o ENF (Grado 2B) o CPI se disponibile(Grado 2C).	Palneparina 3200UI, Nadroparina in base al peso, Enoxaparina 4000 UI ect.
	Alto	CPI se disponibile(grado 2C); EPBM, FPX a dosaggio ridotto (BPC).	< 50 Kg: Enoxaparina 0,2 ml , Nadroparina 0,3 ml; > 50 kg Enoxaparina 0,4 ml, nadroparina 0,4 ml, FPX 1,5 mg
Alto (CRAM >= 5)	Basso	EBPM /ENF (Grado 1B). Valutare l'aggiunta di CPI se disponibile o di CECG (Grado 2 C). Se le EBPM/ENF sono controindicate utilizzare ASA a basse dosi o FPX (Grado 2C)	Palneparina 3200UI, Nadroparina in base al peso, enoxaparina 4000 UI ect.
	Alto	CPI se disponibile(Grado 2C); EPBM , FPX a dosaggio ridotto (BPC).	< 50 Kg: Enoxaparina 0,2 ml , Nadroparina 0,3 ml; > 50 kg Enoxaparina 0,4 ml, nadroparina 0,4 ml, FPX 1,5 mg
Chirurgia toracica			
Alto	Basso	EBPM/ENF (Grado 1B)	Parnaparina 3200UI, Nadroparina in base al peso, enoxaparina 4000 UI ect.
Alto	Alto	CPI se disponibile (Grado 2C); EPBM, FPX a dosaggio ridotto (BPC).	< 50 Kg: Enoxaparina 0,2 ml , Nadroparina 0,3 ml; > 50 kg Enoxaparina 0,4 ml, nadroparina 0,4 ml, FPX 1,5 mg

Traumi maggiori (compresa la presenza di lesioni midollari)

Alto	Basso	EBPM/ENF in aggiunta a CPI se disponibile (se non presenti lesioni agli arti inferiori) (Grado 2C)	Parnaparina 3200UI, Nadroparina in base al peso, Enoxaparina 4000 UI ect.
	Alto	CPI se disponibile(se non presenti lesioni agli arti inferiori) (Grado 2C). Si suggerisce l'aggiunta di una profilassi con ENF/EBPM se il rischio emorragico nel frattempo si riduce. (Grado 2C).	Parnaparina 3200UI, Nadroparina in base al peso, Enoxaparina 4000 UI ect.

*Per la dose da utilizzare e la durata della profilassi, fare riferimento alle schede tecniche dei singoli prodotti (vedi tabelle n°11 pag.17 e n°1 2 pag 18). Si suggerisce la prima dose di EBPM 12 ore prima dell'intervento; 1°dose di Fondaparinux 6-24 ore dopo l'intervento.

Monitorare la conta piastrinica (emocromo basale e almeno a distanza di 4-5 giorni dall'inizio della terapia con EBPM).

5.4.4 PROFILASSI NEL PAZIENTE IN CHIRURGIA O TRAUMATOLOGIA ORTOPEDICA

Gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore (chirurgia protesica dell'anca [CPA], chirurgia protesica del ginocchio [CPG] e chirurgia per la frattura del femore [CFF] rappresentano interventi nei quali il rischio di TEV risulta essere particolarmente elevato rispetto a quanto si riscontra in altre specialita' chirurgiche. In particolare, in assenza di un'adeguata profilassi, il rischio di TEV sintomatico negli interventi 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.

Come già detto, nella valutazione del singolo paziente è doveroso ponderare anche il rischio emorragico , correlato a fattori individuali (Tab 5) e al tipo di intervento (Tab 6).

Tab 5 Fattori di rischio emorragico individuali

- Pregressa emorragia maggiore
- Grave insufficienza renale (clearance creatinina < 30 ml/min) o epatica (INR > 1,5)
- Conta piastrinica < 50000/mm³
- Uso concomitante di antiaggreganti piastrinici

Tab 6 Fattori di rischio legati all'intervento

- Emorragia difficile da controllare nel corso dell'intervento o anamnesi di precedente episodio emorragico durante precedenti interventi chirurgici.
- Dissezione chirurgica estesa
- Revisione chirurgica.

Lo schema profilattico suggerito dalle linee guida ACCP 2012 nel paziente sottoposto a chirurgia/traumatologia ortopedica è schematizzato nella Tab n°7

Tab 7 Schema di profilassi nel paziente sottoposto a intervento o traumatologia di tipo ortopedico

Tipologia di paziente	Trattamento (a)	Esempi (rif. Tab 11/12 pag 17-18)	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/DOAC (b,c) (Grado 2B) piuttosto di AVK/ASA (Grado 2C) ± CPI (d)	Parnaparina 4250 UI, Nadroparina in base al peso, enoxaparina 4000 UI ect.	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 se disponibile piuttosto di profilassi farmacologica (ad es. FPX, EPBM)(Grado 2C)	In caso di scelta di profilassi farmacologica considerare dosaggi ridotti.	Vedi sopra.
Paziente sottoposto ad artroscopia del ginocchio senza anamnesi di TEV	Nessuna profilassi farmacologica (Grado 2B); FPX, EPBM (BPC)	—	—
Paziente con lesioni isolate della gamba che richiedono immobilizzazione.	CPI e nessuna profilassi farmacologica (Grado 2C); FPX, EBPM (BPC)	—	—

a) Per la dose da utilizzare fare riferimento alle schede tecniche dei singoli prodotti (vedere Tabelle 11 -12 pag. 17)

b) I DOAC non sono testati dopo CFF (indicazione “off-label” e, pertanto non sono rimborsati dal SSN)

c) I DOAC 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 se disponibile nel corso della degenza (Grado 2B)

5.4.5 PROFILASSI NEL PAZIENTE NON CHIRURGICO

Le 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 (Tab 9). In accordo alle Linee Guida ACCP 2012 , si propone di utilizzare il “*Padua Prediction Score-PPS*” (Tab 8)

Tab 8 Stratificazione del rischio TEV in pazienti medici (non chirurgici): 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
✓ Progresso 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 Leiden o mutazione protrombina]	3
✓ Trauma e/o chirurgia recente (≤ 1 mese)	2
✓ Età' >_o=70 anni	1

✓ Insufficienza cardiaca o respiratoria	1
✓ Infarto miocardico acuto o ictus cerebrale ischemico	1
✓ Infezione acuta e/o malattia reumatologica	1
✓ Obesita' (BMI ≥ 30 Kg/m ²)	1
✓ Terapia ormonale in corso	1

Punteggio totale:

< 4 punti: pazienti a basso rischio di TEV **≥ 4 punti:** pazienti ad alto rischio di TEV

Tab 9 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 < 50000/mm ³	3,37
✓ Eta' ≥ 85 anni	2,96
✓ Insufficienza epatica (INR > 1,5)	2,18
✓ Insufficienza renale grave (clearance della 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

Lo schema profilattico suggerito dalle LG ACCP nel paziente non chirurgico è schematizzato in Tab 10:

Tab 10 Schema di profilassi nel paziente non chirurgico (paziente medico)

Rischio TEV	Rischio emorragico	Trattamento (a)	Esempi (vedi Tab11/12)
Paziente ospedalizzato			
Basso (PPS < 4)	-	Nessuna terapia farmacologica o meccanica (Grado 1B)	
Alto (PPS ≥ 4)	Basso	ENF/EBPM/FPX (Grado 1B) (b)	Enoxaparina 4000UI, Parnaparina 3200 UI, FPX 2,5 mg ect.
	Alto	CPI se disponibile 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)	Enoxaparina 4000UI, Parnaparina 3200 UI, FPX 2,5 mg ect.

Paziente in terapia intensiva			
Qualsiasi (c)	Basso	ENF/EBPM (Grado 2 C)	Enoxaparina 4000UI, Parina=parina 3200 UI, FPX 2,5 mg ect.
	Alto	CPI se disponibile 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)	Enoxaparina 4000UI, Parina=parina 3200 UI, FPX 2,5 mg ect.
Paziente oncologico			
Basso		Nessuna terapia farmacologica con ENF/EBPM (Grado 2B) o con AVK (Grado 1B)	
Alto (d)		ENF/EBPM (Grado 2B) (e)	EPBM per oltre 3 mesi
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 protesi valvolari cardiache meccaniche o grave stato trombofilico		EBPM (per tutto il decorso della gravidanza) (Grado 1B)	Consulenza specialistica

Note:

(a) Per la dose da utilizzare e la durata della profilassi, fare riferimento alle schede tecniche dei singoli prodotti (vedi tab 11-12 pag 17-18); fare attenzione alle associazioni farmacologiche che necessitano di precauzioni d'uso (ad es. Parnaparina e somministrazione contemporanea di digitale, antistaminici, penicillina e.v., tetracicline o fenotiazine, ac. ascorbico: si puo' avere una inibizione dell'attivita' del farmaco).

(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 lenalinomide, quando associati a chemioterapia o ad alte dosi di desametasone]. Anche la presenza di CVC puo' aumentare il rischio di TEV.

(e) Nel paziente ambulatoriale oncologico gli studi rilevano un'efficacia della profilassi anticoagulante con eparine nel lungo termine.

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

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

5.5 INDICAZIONI E DOSAGGI REGISTRATI DEI FARMACI USATI NELLA PROFILASSI DEL TEV

Tab 11 Indicazioni e dosaggi registrati per FPX e EBPM nella profilassi del TEV

Principio attivo	FPX	Nadroparina	Enoxaparina	Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
Nome commerciale	Arixtra	Fraxiparina Seleparina	Clexane	Fragmin	Clivarina	Fluxum	Ivor
Profilassi in chirurgia ortopedica maggiore	x	x	x	x	x	x	x
Profilassi in chirurgia generale maggiore	x	x	x	x	x	x	x
Profilassi in paziente medico	x	—	x	—	x	x	—

I dosaggi utilizzati nella profilassi del TEV sono sempre in unica somministrazione giornaliera.

- FPX: 2,5 mg/ 1,5 mg (per pz con ClCr tra 20 e 50 ml/min)
- 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)

Tab 12 Durata della terapia registrata per FPX e EBPM nella profilassi del TEV (in giorni)

Principio attivo	FPX	Nadroparina	Enoxaparina	Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
Nome commerciale	Arixtra	Fraxiparina Seleparina	Clexane	Fragmin	Clivarina	Fluxum	Ivor
Profilassi in chirurgia ortopedica maggiore	Da 9 a 31	10- fino a deambulazione (fino a 35 giorni)	7- fino a deambulazione (fino a 35 giorni)	5 – fino a deambulazione (fino a 35 giorni)	Da 7 a 10	10	Da 7 a 10
Profilassi in chirurgia generale maggiore	Da 5 a 9	7- fino a deambulazione (fino a 28 giorni)	7- fino a deambulazione (fino a 28 giorni)	5	Da 7 a 10	7	Da 7 a 10
Profilassi in paziente medico	Da 6 a 14	—	6- fino a deambulazione (non superiore a 38 giorni)	—	10 o periodo a rischio (non superiore a 38 giorni)	10 o periodo a rischio (non superiore a 38 giorni)	—

Tab 13 Indicazione , dosaggi registrati e durata della profilassi del TEV con DOAC

Principio attivo	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Nome commerciale	Pradaxa	Xarelto	Eliquis
Posologia in chirurgia ortopedica maggiore dell'anca e del ginocchio	220 mg/die (a)	10 mg/die	5 mg/die
Modo di somministrazione	2 cps da 110 mg /1 volta al giorno	1 cp da 10 mg una volta al giorno	1 cp da 2,5 mg x 2 volte al giorno
Inizio	Entro 4 ore (se buona emostasi) 1 cp da 110 mg; dal secondo giorno 220 mg. Se il trattamento non venisse iniziato il giorno dell'intervento, si deve cominciare con 2 cps una volta al di.	Da 6 a 10 ore dopo l'intervento (se buona emostasi)	Da 12 a 24 ore dopo l'intervento (considerare per il singolo paziente i potenziali benefici di una anticoagulazione piu' precoce per la profilassi del TEV cosi' come il rischio di sanguinamenti post chirurgici)
Durata in chirurgia dell'anca	28- 35 giorni	35 giorni	32-38 giorni
Durata in chirurgia del ginocchio	10 giorni	14 giorni	10 – 14 giorni

α) Per i pazienti con Cl creatinina tra 30 e 50 ml/min suggerita dose pari a 150 mg/die.

5.6 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.

	PROTOCOLLO OPERATIVO AZIENDALE PO ASL AL 01 PROFILASSI DELLA MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA	Data di emissione: Gennaio 2018 Rev: 01 Pag 19 di 30
---	--	---

5.7 VALUTAZIONE DEI COSTI NELLA SCELTA DELLA PROFILASSI

In considerazione della disponibilità di più molecole validate per la stessa indicazione e con il medesimo grado di raccomandazione ACCP va preferibilmente usata quella con il costo minore.

E' opportuno inoltre considerare la durata della terapia anche in funzione del numero di unità posologiche presenti nelle diverse confezioni in modo da evitare sprechi di medicinale.

Nella pagina seguente è presentato il report di aggiudicazione per ASLAL dei farmaci anticoagulanti ad uso parenterale ed il prezzo per ogni farmaco differenziato in base alla modalità di distribuzione, il tutto a favore del contenimento della spesa farmaceutica e della trasparenza nella scelta (dati forniti dal servizio farmaceutico aziendale).

N.B.: si ricorda che tra le EBPM elencate in tabella SELEDIE ha dosaggio terapeutico e pertanto non è indicata per profilassi

Farmaci anticoagulanti ad uso parenterale dispensabili in ASLAL :

							<i>costo fiala in convenzione 10% IVA compresa</i>	<i>costo fiala ospedaliero e dispensazione diretta gara regionale 10% IVA compresa</i>	<i>costo fiala DPC gara regionale e onere medio 10% IVA compresa</i>	<i>consumi territoriali in pezzi anno 2015</i>	
FLUXUM®											
parnaparina	3.200	U.I. aXa	0,3	ml	fle-sir	6	2,95	0,60	1,58	2,40%	22,20%
parnaparina	4.250	U.I. aXa	0,4	ml	fle-sir	6	3,91	0,80	1,79	16,40%	
parnaparina	6.400	U.I. aXa	0,6	ml	fle-sir	6	5,15	0,82		3,10%	
parnaparina	8.500	U.I. aXa	0,8	ml	fle-sir	6	6,89	1,10		0,20%	
CLEXANE®											
enoxaparina	2.000	U.I. aXa	0,2	ml	fle-sir	6	2,69	1,00	1,99	2,70%	40,30%
enoxaparina	4.000	U.I. aXa	0,4	ml	fle-sir	6	5,12	1,48	2,47	32,30%	
enoxaparina	6.000	U.I. aXa	0,6	ml	fle-sir	10	6,26	2,22		3,80%	
enoxaparina	8.000	U.I. aXa	0,8	ml	fle-sir	10	7,10	2,96		0,70%	
enoxaparina	10.000	U.I. aXa	1	ml	fle-sir	10	8,33	3,70		0,10%	
SELEPARINA®											
nadroparina	2.850	U.I. aXa	0,3	ml	fle-sir	6	3,03	1,10	2,09	3,30%	30,60%
nadroparina	3.800	U.I. aXa	0,4	ml	fle-sir	6	4,02	1,50	2,49	17,80%	
nadroparina	5.700	U.I. aXa	0,6	ml	fle-sir	10	5,35	1,82	2,41	5,30%	
nadroparina	7.600	U.I. aXa	0,8	ml	fle-sir	10	6,06	2,25		1,30%	
nadroparina	9.500	U.I. aXa	1	ml	fle-sir	10	5,32	2,60		0,10%	
SELEDIE®											
nadroparina	11.400	U.I. aXa	0,6	ml	fle-sir	2	8,13	4,00		1,30%	
nadroparina	15.200	U.I. aXa	0,8	ml	fle-sir	2	10,91	5,32		0,80%	
ARIXTRA®											
fondaparinux	1,5	mg.	0,3	ml	fle-sir	10		1,02	1,61	1,00%	6,90%
fondaparinux	2,5	mg.	0,5	ml	fle-sir	10		1,71	2,30	3,50%	
fondaparinux	5,0	mg.	0,4	ml	fle-sir	10		2,53	3,12	0,60%	
fondaparinux	7,5	mg.	0,6	ml	fle-sir	10		3,80	4,39	1,80%	
fondaparinux	10	mg.	0,8	ml	fle-sir	10		3,80	4,39	0,00%	

5.8 CASI PARTICOLARI NELLA PROFILASSI DEL TEV

1) PAZIENTE ONCOLOGICO

Rispetto alla popolazione generale il paziente oncologico ha un rischio maggiore di sviluppare un episodio di TEV. Tale rischio è più elevato in alcune categorie di pazienti che presentano i seguenti fattori di rischio correlati : al tipo di neoplasia (tumori cerebrali, adenocarcinoma dello stomaco e del pancreas, carcinoma del polmone, colon, prostata, reni, ovaio e reni, tumori ematologici); tipo di trattamento farmacologico, ad es. tamoxifene, inibitori delle aromatasi, inibitori dell'angiogenesi, talidomide o lenalilomide, soprattutto quando associati a chemioterapia ad alte dosi di desametasone. Infine la presenza di catetere venoso centrale.

Alcune revisioni sistematiche 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 su pazienti neoplastici che hanno impiegato a scopo profilattico eparine, 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. I dati ad oggi disponibili su ENF/EBPM non consentono di stabilire il corretto profilo di sicurezza e l'incremento della qualità della vita per i soggetti trattati.

Ai sensi della Legge 648/96, nell'elenco dei " farmaci con uso consolidato in oncologia negli adulti", visto l'aggiornamento AIFA Settembre 2015 (Allegato 1- Estensione di indicazione relativa ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura), è previsto l'utilizzo di **TUTTE LE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE** nella profilassi del TEV

in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHORANA > 3) con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista EMATOLOGO o ONCOLOGO.

Ai fini della erogabilità a totale carico del SSN è indispensabile:

- 1) la compilazione di un piano terapeutico e prescrizione da parte di strutture specializzate ospedaliere
- 2) il consenso informato scritto del paziente (dal quale risulti che egli è consapevole della incompletezza dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia del medicinale per l'indicazione terapeutica proposta)
- 3) Dispensazione tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico della ASL di residenza del paziente . Contestuale valorizzazione su File F secondo le modalità relative.

KHORANA SCORE (rischio TEV nel paziente oncologico)

Sito della neoplasia: -Rischio molto elevato (stomaco, pancreas) -Rischio elevato (polmone, linfoma, neoplasie ginecologiche, vescica, testicolo)	+2 +1
Conta piastrinica pre-chemioterapia \geq 350000 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 kg/m ²	+1

Punteggio totale: \geq 3 alto rischio; 1-2 intermedio; 0 basso rischio

2) PAZIENTE CRONICAMENTE ALLETTATO

Nonostante la similitudine con i pazienti internistici, sono attualmente disponibili pochi studi osservazionali condotti in soggetti allettati a domicilio o in RSA.

Alla luce delle evidenze disponibili, le linee guida ACCP si esprimono contrariamente all'utilizzo routinario di una tromboprofilassi con anticoagulanti (Grado 2C).

Esiste un unico RCT (studio EXCLAIM) condotto su pazienti ricoverati in Medicina Interna con caratteristiche clinico/assistenziali solo parzialmente sovrapponibili ai soggetti in RSA: in questo studio si raccomanda di non prolungare > 38 giorni la profilassi del TEV nel pz. cronicamente allettato, dato che oltre tale periodo non è noto il profilo rischio/beneficio.

I pazienti domiciliari o in RSA sono frequentemente rappresentati da anziani con elevato grado di fragilità, pertanto la prescrizione di EBPM dovrà essere attentamente rivalutata in base alle evidenze oggi disponibili.

3) DONNE IN GRAVIDANZA

La presenza in anamnesi di una storia di TEV non secondario 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).

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 ect.) 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.

La determina AIFA 20 Luglio 2016 (GU n. 183 del 06/08/2016) ha modificato i criteri di eleggibilità delle EBPM per la profilassi del TEV in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio, inserendole nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della legge 23/12/1996, n. 648.

Criteri di inclusione:

- 1) pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estroprogestinici indipendentemente dalla presenza di trombofilia (profilassi);
- 2) pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come un numero ≥ 3 , o di 2 in presenza di almeno un cariotipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita (profilassi);
- 3) una o più morti endouterine del feto (MEF), definita come perdita fetale occorsa dalla 20a settimana di gestazione in poi di un feto morfologicamente normale (profilassi);
- 4) precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita " sine causa" (profilassi);
- 5) valvole cardiache meccaniche: dalla positivizzazione del test di gravidanza fino alla fine del terzo trimestre (10-14 settimane circa) e dalla 34 settimana fino al parto. Dalla 14 alla 34 settimana secondo il giudizio del clinico e dopo condivisione con la paziente (trattamento).

Criteri di esclusione:

1. neuploidia fetale in gravidanze pregresse;
2. amalformazioni e/o aneuploidia fetale nella gravidanza in corso;
3. cariotipo parentale anomalo;
4. piastrinopenia (< 50000/ microl);
5. diatesi emorragiche note;
6. allergia alle EBPM.

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).

Si elencano di seguito le EBPM prescrivibili e i relativi dosaggi giornalieri (via sottocutanea)

EBPM	Profilassi	Trattamento
Enoxaparina	4000 U/die	100 U/Kg/12 h
Nadroparina	2850 U/die (fino a 70 kg); 3800 U/die (> 70 kg)	180 UI/kg/24h
Dalteparina	5000 U/24h	200 U/kg/24h

Altre condizioni da osservare (vedi anche Determina AIFA 20.07.2000) riassumibili in: art4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento ; art.5: acquisizione del consenso informato, modalita' di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa. Si rimanda per il dettaglio al prfr. Modalità di prescrizione e distribuzione delle eparine a basso peso molecolare .

Dati da inserire nel registro

Storia personale	Evento tromboembolico: indicare se idiopatico o in corso di trattamento con estrogeni	Eventi ostetrici: indicare tipo di evento e in quante gravidanze si è verificato
Gravidanza in corso	Evento tromboembolico: indicare settimane di gestazione o giorno di puerperio in cui si verifica.	Complicanze materne o fetali che si verificano nel corso della gestazione. Eventi emorragici (indicare sede). Manifestazioni allergiche, piastrinopenia materna insorta in corso di gravidanza.
Outcome della gravidanza in corso	Outcome materno: <ul style="list-style-type: none"> parto spontaneo taglio cesareo emorragie (indicare sede) complicanze materne 	Outcome fetale: <ul style="list-style-type: none"> sexo neonato nato vivo si/no peso alla nascita condizioni patologiche del neonato da registrare prima della dimissione.

La scheda di rilevamento degli indicatori clinici è in allegato al presente documento. I moduli di richiesta dei farmaci ai sensi della legge 648/96 e per l'acquisizione del consenso informato sono scaricabili dal sito aziendale (settore ospedali, farmacia, farmaci fuori indicazione) N.B.Il periodo di prescrizione a totale carico del SSN è fino a nuova determina AIFA.

4) BRIDGING THERAPY

Sulla base delle evidenze e delle metanalisi comprese nelle LG ACCP 2012 si forniscono in sintesi

le indicazioni per la gestione del paziente in trattamento anticoagulante orale cronico che deve essere sottoposto ad interventi chirurgici. 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), condotto in 1884 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 le terapie ponte con EBPM (dalteparina, 100 UI/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 sola 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%).

Sospensione della terapia con AVK per interventi chirurgici/manovre invasive:

- 1) Per i pazienti che devono essere sottoposti a intervento chirurgico si raccomanda di sospendere AVK 5 giorni prima della procedura piuttosto che aspettare un tempo inferiore (1C)
- 2) Per i pazienti che abbiano interrotto temporaneamente la terapia anticoagulante con AVK per intervento, si raccomanda di riprendere TAO a partire da 12 a 24 ore dopo la procedura (quando raggiunta una emostasi adeguata) piuttosto che dilazionare la ripresa di AVK (Grado 2C).
- 3) Per pazienti con valvola cardiaca meccanica, FA o TEV ad alto rischio tromboembolico si suggerisce terapia anticoagulante ponte (bridging therapy) piuttosto che nessuna terapia sostitutiva (Grado 2C).
- 4) Per pazienti con valvola cardiaca meccanica, FA o TEV a basso rischio tromboembolico si suggerisce nessuna bridging therapy durante l'interruzione di AVK (Grado 2C).

(Per pazienti a rischio intermedio la scelta di terapia ponte si/no si deve basare sulla valutazione delle caratteristiche del singolo paziente correlate a quelle dello specifico intervento.

E' consigliata la valutazione del valore di INR il giorno precedente l'intervento al fine di poter eseguire una correzione del valore con Vit K se necessario, al fine di ottenere un INR < 1,5).

- 5) Per pazienti da sottoporre a cataratta si suggerisce di proseguire la TAO nel perioperatorio piuttosto che seguire altre strategie (Grado 2C); per interventi dermatologici minori si suggerisce di proseguire terapia con AVK avendo cura di ottimizzare l'emostasi locale piuttosto che altre strategie (Grado 2C); per pazienti da sottoporre ad interventi odontoiatrici minori si puo' proseguire TAO con co-somministrazione di agenti pro-emostatici ovvero interrompere 2-3 giorni prima dell'evento la assunzione di AVK piuttosto che altre strategie(Grado 2C).

La determina AIFA 20 Luglio 2016 (GU n. 183 del 06/08/2016) ha inserito le EBPM nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del SSN , ai sensi della legge 23/12/1996, n. 648, per il trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging).

A partire dal mese di Gennaio 2017 AIFA ha modificato gli allegati della legge 648/96 e pertanto le EPBM nella bridging non sono piu' soggette a monitoraggio dei parametri clinici (rif. Allegato 8 AIFA –aggiornamento Gennaio 2017).

I criteri di inclusione considerati da AIFA sono i seguenti:

- pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di tromboembolismo.
- pazienti portatori di valvole meccaniche con INR < 1,5

I criteri di esclusione comprendono: pazienti sottoposti a procedure con minimo rischio di sanguinamento (procedure dermatologiche minori come escissione di tumori basali e squamosi, cheratori attiniche e nevi, cataratta con anestesia topica (non retrobulbare), avulsioni dentarie semplici, igiene dentaria (detartrasi, biopsie ossee)

Per i riferimenti di letteratura si veda il testo integrale dell'All. 8, allegato N.4 del presente protocollo.

Per il dettaglio sulle modalità prescrittive e distributive si rimanda al testo a pagina 27.

I moduli di richiesta dei farmaci ai sensi della legge 648/96 e per l'acquisizione del consenso informato sono scaricabili dal sito aziendale (settore ospedali, farmacia, farmaci fuori indicazione).
N.B. Il periodo di prescrizione a totale carico del SSN è fino a nuova determina AIFA.

5.9 GESTIONE PERIOPERATORIA DI PAZIENTI IN TRATTAMENTO ANTIAGGREGANTE

Le indicazioni sottoriportate si riferiscono a opinioni di esperti e studi con importanti limitazioni, pertanto costituiscono dei suggerimenti (rischio/beneficio piuttosto bilanciati).

- 1) Per i pazienti che assumono ASA come prevenzione secondaria di malattie cardiovascolari che devono sottoporsi ad interventi minori (cataratta, estrazione dentale, chirurgia dermatologica) si suggerisce di proseguire ASA nel perioperatorio piuttosto che interromperlo 7 o 10 giorni prima (Grado 2C).
- 2) Per pazienti con rischio da moderato ad alto che devono essere sottoposti a chirurgia non cardiaca si suggerisce di proseguire ASA nel perioperatorio piuttosto che interrompere 7 o 10 giorni prima (Grado 2C). In pazienti che presentano un rischio basso per eventi cardiovascolari che assumono ASA, si suggerisce l'interruzione 7 o 10 giorni prima piuttosto che proseguirlo (Grado 2C).
- 3) Per pazienti che assumono ASA e devono subire interventi di CABG, si suggerisce di proseguire ASA nel perioperatorio piuttosto che sospenderlo 7 o 10 giorni prima (Grado 2C). Per pazienti che ricevono doppia antiaggregazione e richiedono CABG si suggerisce di proseguire ASA nel periodo perioperatorio e sospendere clopidogrel/prasugrel 5 giorni prima piuttosto che proseguire entrambe le terapie (Grado 2C)
- 4) Per pazienti portatori di stent in doppia antiaggregazione che devono subire un'operazione, si raccomanda di differire almeno di 6 settimane dopo l'inserimento di stent metallico e almeno 6 mesi dopo l'inserimento di stent medicato piuttosto che sottoporre il paziente ad intervento entro questi periodi (Grado 1C). Per i pazienti per cui sia necessario anticipare i tempi si suggerisce di continuare la doppia antiaggregazione nel perioperatorio piuttosto che sospendere la terapia 7 o 10 giorni prima (Grado 2C).

5.10 GESTIONE PERIOPERATORIA DEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE PARENTERALE

- 1) Per i pazienti che stanno ricevendo terapia ponte (bridging) con dose terapeutica di ENF ev , si suggerisce di sospendere l'infusione 4 o 6 ore prima dell'intervento piuttosto che in tempi piu' ravvicinati (Grado 2C).
- 2) Per i pazienti che stanno ricevendo terapia ponte con dosi terapeutiche di EBPM si suggerisce di somministrare l'ultima dose circa 24 ore prima dell'intervento piuttosto che 12 ore prima (Grado 2C)
- 3) Per i pazienti che stanno ricevendo terapia ponte con dosi terapeutiche di EBPM e devono essere sottoposti a interventi ad alto rischio emorragico, si suggerisce di ripristinare il

dosaggio terapeutico 48 o 72 ore dopo l'intervento piuttosto che dopo 24 ore (Grado 2C).

5.11 GESTIONE PERIOPERATORIA DI PAZIENTI CHE ASSUMONO ANTICOAGULANTI ORALI AD AZIONE DIRETTA (DOAC)

Nella tabella 14 si riassumono le modalità di gestione del paziente che assume DOAC da sottoporre a intervento chirurgico (dati derivati dalle recenti indicazioni dell'EHRA, European Heart Rhythm Association). Per questi farmaci non è necessaria bridging therapy.

Tab 14 Ultima assunzione del farmaco prima di un intervento chirurgico

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	In caso di basso rischio emorragico e/o possibilità' di una adeguata emostasi locale: operare in corrispondenza del livello di concentrazione del farmaco a valle (ad es. a \geq 12 o 24 ore dopo l'ultima assunzione)					
	Rischio basso	Rischio alto	Rischio basso	Rischio alto	Rischio basso	Rischio alto
CrCl \geq 80 ml/min	\geq 24 ore	\geq 48 ore	\geq 24 ore	\geq 48 ore	\geq 24 ore	\geq 48 ore
CrCl 50 -80 ml/min	\geq 36 ore	\geq 72 ore	\geq 24 ore	\geq 48 ore	\geq 24 ore	\geq 48 ore
CrCl 30 – 50 ml/min	\geq 48 ore	\geq 96 ore	\geq 24 ore	\geq 48 ore	\geq 24 ore	\geq 48 ore
CrCl 15 – 30 ml/min	Non indicato	Non indicato	\geq 36 ore	\geq 48 ore	\geq 36 ore	\geq 48 ore
CrCl < 15 ml/min	Non esiste indicazione all'uso					

Si segnala infine una serie di interventi e procedure che si sono rivelate ad alto rischio emorragico in particolare nei pazienti che assumono terapia anticoagulante e antiaggregante:

- Chirurgia urologica e procedure di resezione transureterale, resezione vescicale, ablazione di neoplasie; nefrectomia o biopsia renale , dovuto a danno tissutale esteso (ad es.dopo prostatectomia) e rilascio endogeno di urokinasi.
- Impianto di pacemaker o di defibrillatore in cui la separazione di strati fasciali infraclavicolari e la mancanza di sutura dei tessuti in cui è posizionata la tasca del dispositivo puo' favorire lo sviluppo di ematoma.
- Resezione polipo al colon , tipicamente il polipo sessile.
- Chirurgia e procedure in organi riccamente vascolarizzati, come rene, fegato e milza.
- Resezione intestinale , in cui puo' avvenire sanguinamento nel sito di anastomosi.
- Chirurgia maggiore con esteso danno tissutale (es. chirurgia oncologica, chirurgia protesica , chirurgia plastica ricostruttiva)
- Chirurgia cardiaca, intracranica o spinale: piccoli sanguinamenti pericardici, cerebrali o epidurali possono avere serie conseguenze cliniche.

5.12 CENTRI TAO E GESTIONE DEI PAZIENTI DA SOTTOPORRE A PROFILASSI

Nella ASL AL sono operativi 4 Centri TAO ubicati nei Presidi Ospedalieri di Novi L, Casale M.to, Tortona e Acqui Terme.

L'attività di tali Centri , in adeguamento a quanto previsto dall' A.S.R 58/CRS del 29/04/2010 recepito con DGR 58-3568 del 19/03/2012 , è rappresentata dalla prescrizione e monitoraggio dei farmaci anticoagulanti orali e parenterali, unitamente ad attività' clinica ambulatoriale che rappresentano il primo livello per la valutazione delle patologie emorragiche e/o trombotiche per i Presidi di appartenenza.

La necessità della gestione dei pazienti da sottoporre a profilassi di TEV si focalizza su un sistema dinamico di relazioni interdisciplinari tra le diverse Strutture che trattano i pazienti in momenti diversi del loro iter diagnostico- terapeutico , secondo un diverso livello di complessità' assistenziale .

In tale scenario , dopo una capillarizzazione attuativa del modello proposto , i Centri TAO si propongono quale Struttura di supporto clinico per la gestione dei casi complessi secondo i modelli organizzativi aziendali in tema di richiesta di prestazioni o consulenze interne .

5.13 MODALITA' DI PRESCRIZIONE E DISTRIBUZIONE DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM)

MODALITA' PRESCRITTIVE:

a) Per il **PAZIENTE IN DIMISSIONE** che necessita del proseguimento di profilassi post-ricovero la terapia viene prescritta e fornita dal Reparto con successivo invio del file F in Farmacia, (oppure invio della prescrizione in farmacia e dispensazione da parte della stessa).

b) **BRIDGING THERAPY** per pazienti candidati ad interventi chirurgici o manovre invasive a rischio emorragico nei Presidi Ospedalieri ASL AL; a tal fine è indispensabile compilare :

- 1) Modulo richiesta del farmaco ai sensi della legge 648/96 da inviare alla farmacia ospedaliera di riferimento per la distribuzione diretta,
- 2) Acquisire il consenso informato del paziente (entrambi i moduli sono scaricabili dal sito aziendale),

La prescrizione è possibile sia da parte del clinico di reparto sia da parte del Centro TAO . Per usufruire del servizio del Centro Tao:

- Il Reparto o lo Specialista programma l'intervento e consegna al paziente il Modulo di richiesta di sospensione della terapia antitrombotica (allegato al presente documento); contestualmente richiede consulenza al Centro Tao come da programmazione di consulenza interna (Med Office).
- Il paziente consegna il modulo compilato al proprio Centro Tao di riferimento (o del Centro della sede di ricovero per i pazienti non già gestiti dai Centri Tao) : il medico del Centro, compilerà il modulo di richiesta del farmaco ai sensi della Legge 648/96 da inviare alla farmacia ospedaliera di riferimento per la distribuzione diretta e acquisirà il consenso informato.

N.B. In alternativa il centro prescrittore (o il centro Tao) può provvedere direttamente alla distribuzione del farmaco, inviando in farmacia copia del file F compilato secondo le modalità previste.

c) Per la **GRAVIDANZA A RISCHIO** il clinico prescrittore dovrà compilare:

- 1) Modulo richiesta del farmaco ai sensi della legge 648/96 da inviare alla farmacia ospedaliera di riferimento per la distribuzione diretta,
- 2) Acquisire il consenso informato della paziente (entrambi scaricabili dal sito aziendale),
- 3) Successiva compilazione del registro parametri clinici (modulo in allegato, nei campi denominati indicatore 1,2 ect.) e invio di quest'ultimo alle rispettive Direzioni mediche di presidio per il successivo invio al Ministero. Il modulo dei parametri clinici va compilato ad ogni step dando conto anche dell'outcome della gravidanza; il modulo infatti presenta la possibilità di barrare il campo Prima visita o Controllo.

N.B. In alternativa il centro prescrittore può provvedere direttamente alla distribuzione del farmaco, inviando in farmacia copia del file F compilato secondo le modalità previste.

	PROTOCOLLO OPERATIVO AZIENDALE PO ASL AL 01 PROFILASSI DELLA MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA	Data di emissione: Gennaio 2018 Rev: 01 Pag 28 di 30
---	--	---

E' disponibile in allegato (PDF) lo schema riassuntivo delle modalit  prescrittive delle EBPM in Ospedale.

MODALITA' PER LA DISTRIBUZIONE

Al momento in Regione Piemonte sono previsti tre canali di accesso del paziente alle EBPM:

- ➔ Distribuzione diretta da parte dei reparti/ambulatori dell'ASL a seguito di dimissione da ricovero/visita specialistica (economicamente la modalit  pi  conveniente per l'ASL).
- ➔ DPC (Distribuzione per conto attraverso le farmacie convenzionate) prevista dalla Regione Piemonte solo per i pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia ortopedica o generale maggiore (convenienza intermedia per l'ASL): in tale evenienza il MMG dovr  redigere una ricetta SSN barrando la casella H. In questo caso l'ASL , oltre a sostenere il costo dell'acquisto del farmaco, riconoscer  alla farmacia aperta al pubblico un onere medio di 7,22 euro (iva compresa) a confezione.
- ➔ Prescrizione ad opera del MMG su ricettario SSN in regime di farmaceutica convenzionata (convenienza economica minore per l'ASL).

N.B.:

E' importante precisare che i *dosaggi elevati di eparine* (a partire da 6000 UI, considerato dosaggio terapeutico e non di profilassi) ,*non sono in DPC ma solo in convenzionata.*

Al contrario il *Fondaparinux (Arixtra) a tutti i dosaggi   solo in DPC, non in convenzionata.*

6. INDICATORI.

Si propone uno specifico indicatore messo a punto dalla Agency for Research and Healthcare Quality statunitense e proposto dall'OCSE: si tratta di un tasso di occorrenza calcolato sulla base di un algoritmo che utilizza come fonte dati le schede di dimissione ospedaliera. (Tab. 17)

Si demanda alla S.S. Gestione del Rischio Clinico il monitoraggio del fenomeno confrontando i dati con la media regionale; qualora il valore dell'indicatore si attestasse molto al di sopra o al di sotto di tale media , gli operatori sanitari saranno coinvolti in *audit* clinici di approfondimento.

E' auspicabile mettere a disposizione degli operatori sanitari il report di elaborazione a cadenza annuale.

Tab.17. Modalita' di calcolo dell'indicatore sull'embolia polmonare o trombosi venosa postchirurgica (AHRO 2004).

definizione:	casi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare per 1.000 dimessi con DRG chirurgico
numeratore:	n° dimessi con trombosi venosa profonda o embolia polmonare in diagnosi secondaria
denominatore:	n° dimessi con DRG chirurgico
formula matematica:	$\frac{\text{n° dimessi con embolia polmonare e/o trombosi venosa profonda in diagnosi secondaria} \times 1.000}{\text{n° dimessi con DRG chirurgico}}$
note per l'elaborazione:	<p>codifiche ICD9-CM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • embolia polmonare: 415.11; 415.19 • trombosi venosa profonda: 451.11; 451.19; 451.2; 451.81; 451.9; 453.8; 453.9 <p>sono esclusi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i dimessi con diagnosi principale di embolia polmonare o trombosi venosa profonda; - i dimessi appartenenti alla MDC 14; - i pazienti con procedura principale di "interruzione della vena cava" (codice di procedura: 38.7), quando questa è l'unica procedura effettuata; - i pazienti con procedura secondaria di "interruzione della vena cava" (codice di procedura: 38.7), quando questa procedura viene eseguita il giorno stesso o il precedente dell'intervento principale.
fonte:	Sistema Informativo Regionale - Flusso SDO; si fa riferimento all'indicatore utilizzato dall'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - Patient Safety Indicators: PSI 12 Postoperative pulmonary embolism or deep vein thrombosis
parametro di riferimento:	media regionale
significato:	l'indicatore intende identificare i casi di trombosi venosa profonda/embolia polmonare insorti in pazienti sottoposti a intervento chirurgico; è utile per valutare l'efficacia (appropriatezza, tempestività, durata) della prevenzione di malattia tromboembolica del paziente chirurgico.

7 . RIFERIMENTI E ALLEGATI

7.1 RIFERIMENTI

- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, February 2012; 141 (2_suppl).
- Hein Heidbuchel et al. Europace 2015: Update European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation.
- Guida alla terapia con anticoagulanti orali , ed. 2013 FCSA.
- Millar J and the members of the OECD patient safety. Panel selecting indicators for patient safety at the health systems level in OECD countries. OECD Health technical papers n° 18, 2004. JT00172762 www.oecd.org/els/health/technical_papers.
- Mandala' M, et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol, 2011; 22 (suppl.6):85-92.
- Lyman GH, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol, 2013; 31:2189-2204
- Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol. 2009 Oct; 10(10):943-9
- Russel D. Hull, Sebastian Schellong, Victor F. Tapson, Manuel Monreal, Meyer-Michel Samama, Philippe Nicol, Eric Vicaut, Alexandre G.G. Turpie, Roger D. Yusen :Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility: A Randomized Trial. Ann Intern Med.2010;153 (1):8-18
- James D. Douketis M.D. Et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2015; 373:823-833.

7.2 ALLEGATI

- ◆ Allegato 1 Flow Chart riassuntiva EBPM in Ospedale.
- ◆ Allegato 2 Scheda di rilevamento, dati di monitoraggio e di informazioni cliniche relativa al trattamento con EBPM (ai sensi della l 648/96)
- ◆ Allegato 3 Modulo di richiesta sospensione terapia antitrombotica per chirurgia e/o manovra invasiva
- ◆ Allegato 4 Allegato 8 AIFA