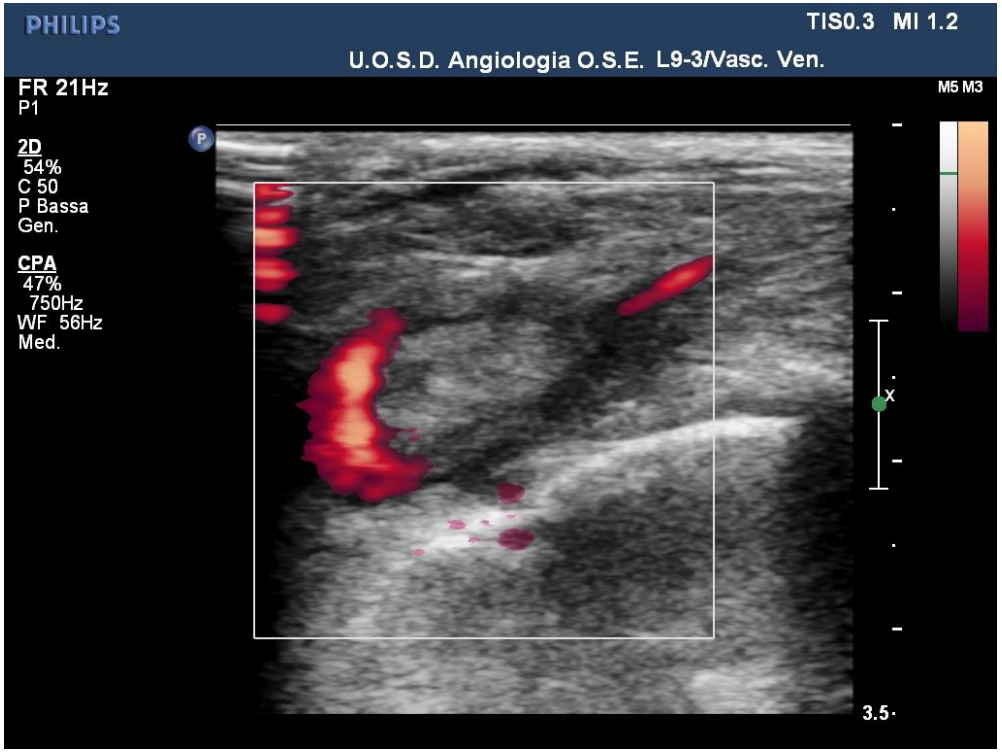
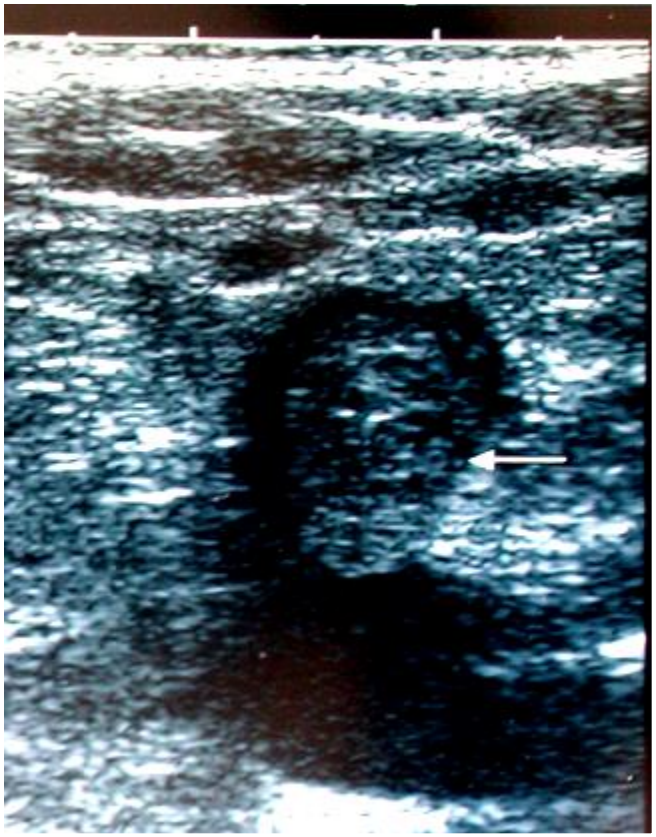
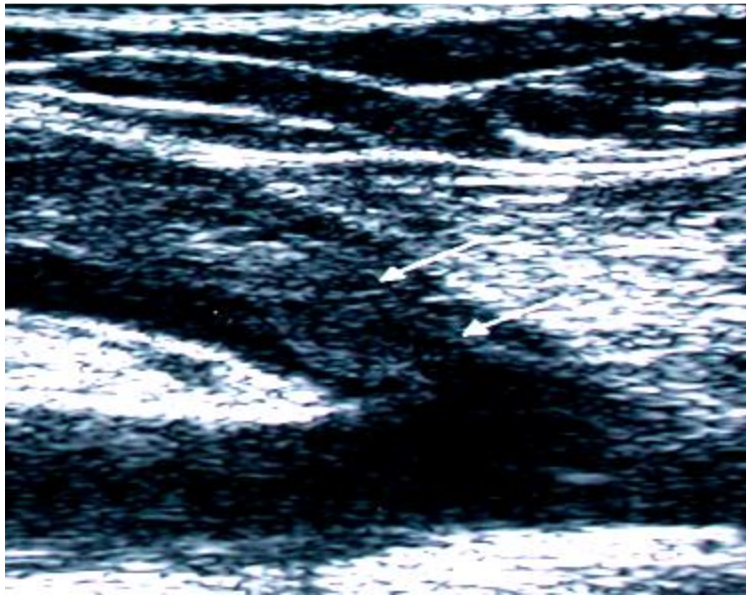
10 NOVEMBRE 2018
OSP. S.GIOVANNI CALIBITA
"FATEBENEFRATELLI"
SALA VERDE

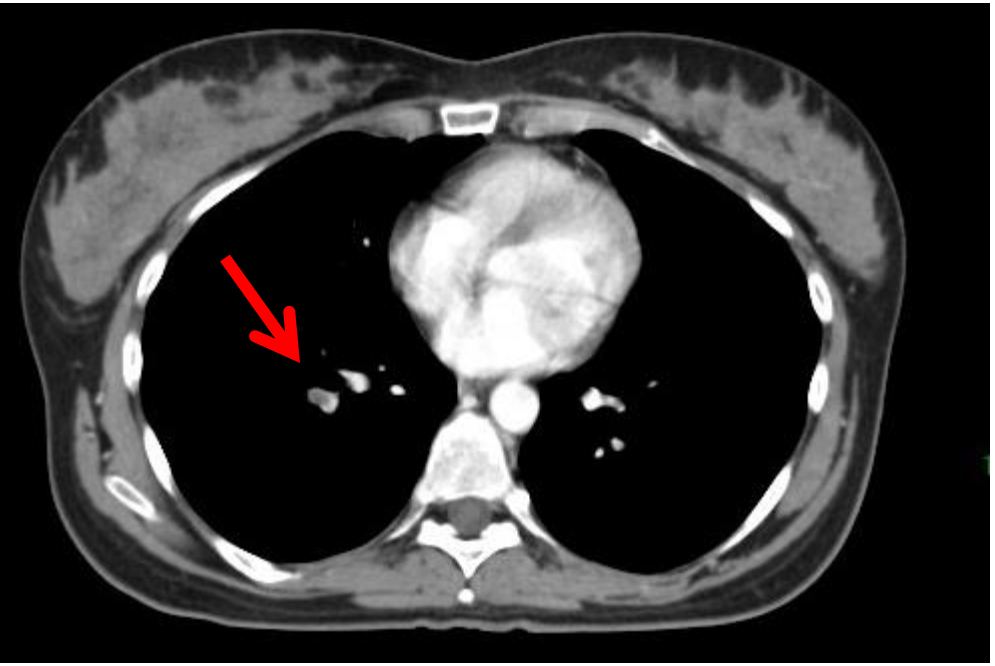
EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE E TEV

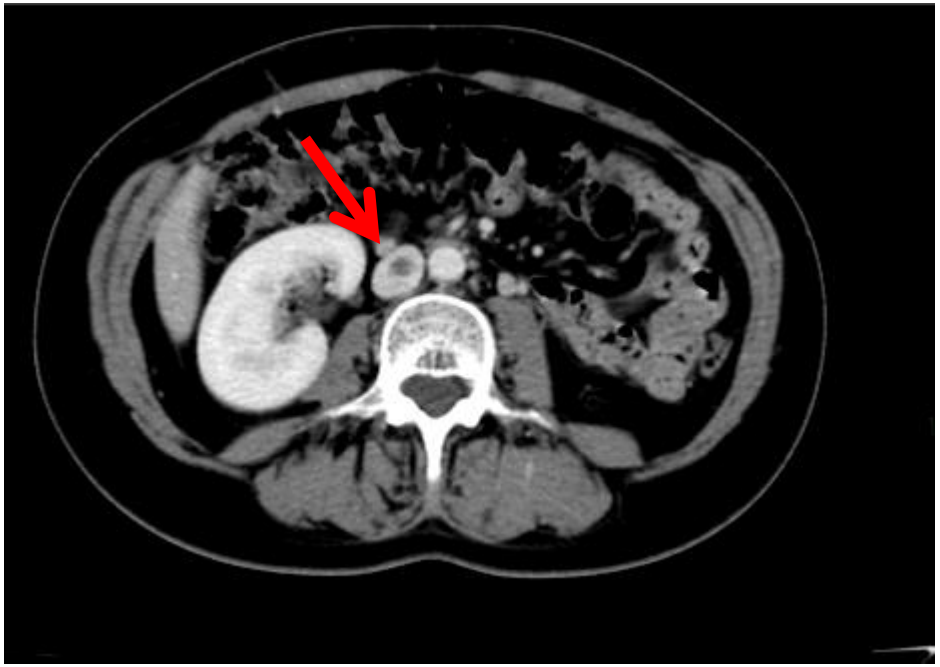
R. PEPE
UOSD ANGIOLOGIA OSP. S. EUGENIO
ASL ROMA2


PHILIPS
TIS0.3 MI 1.2
U.O.S.D. Angiologia O.S.E. L9-3/Vasc. Ven.
FR 21Hz
P1
2D
54%
C 50
P Bassa
Gen.
CPA
47%
750Hz
WF 56Hz
Med.
M5 M3
3.5









IL TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

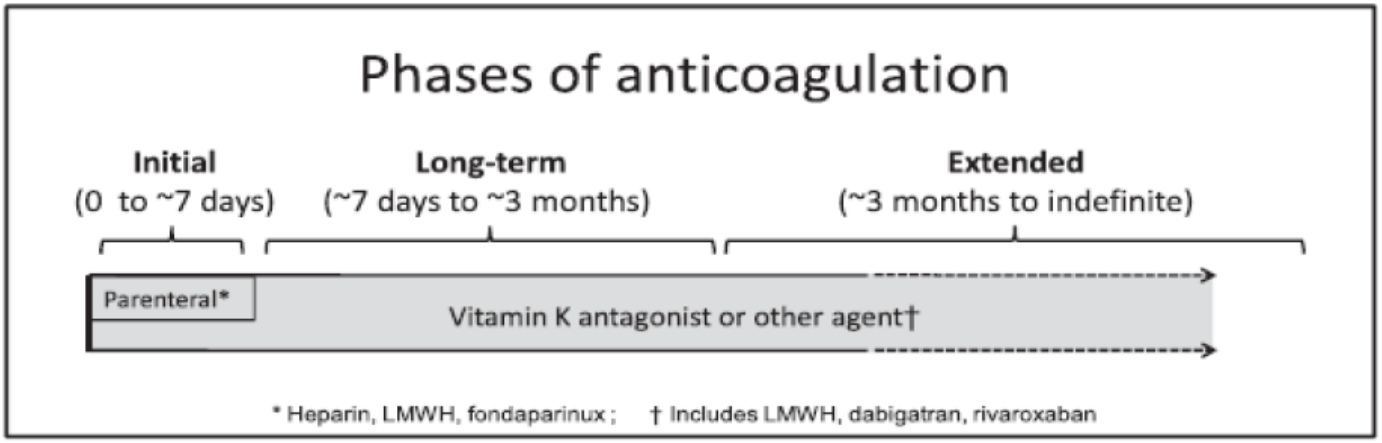
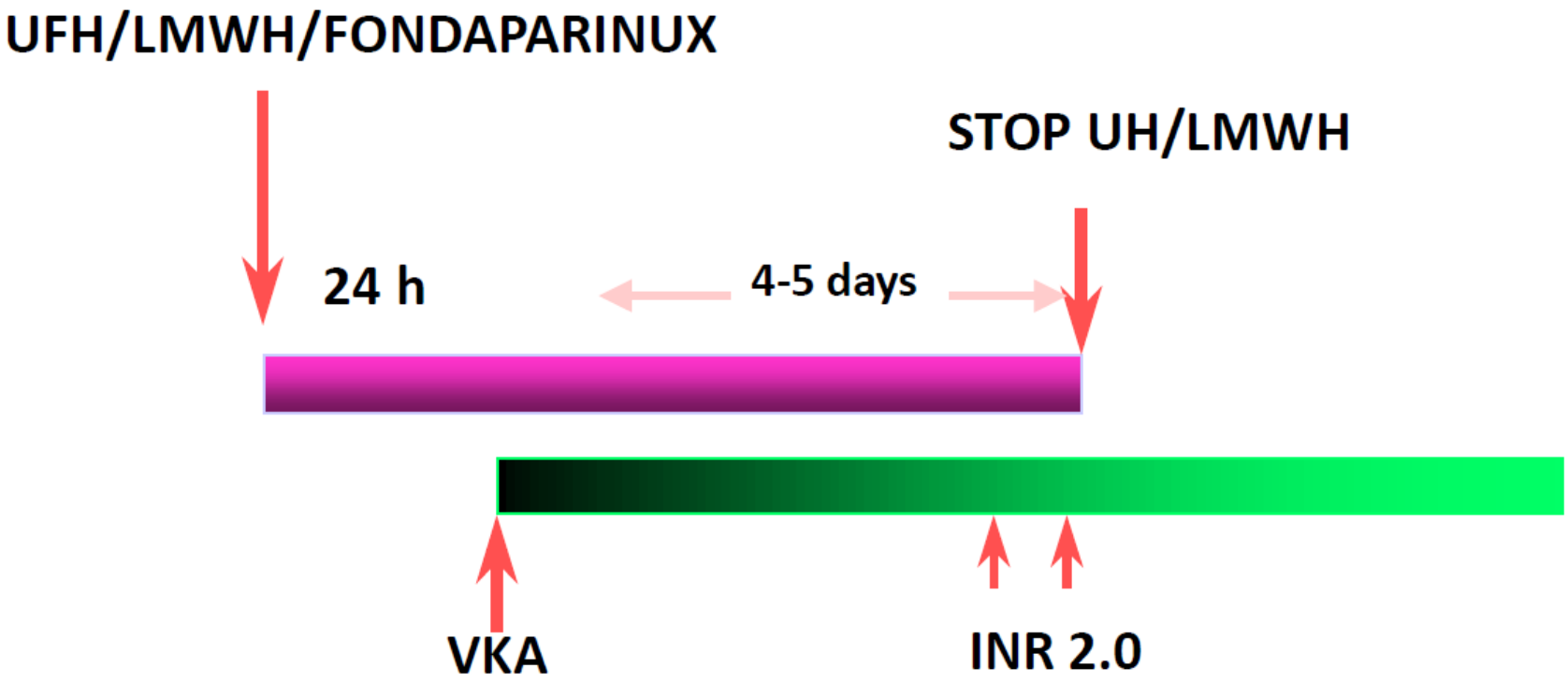


FIGURE 1. Phases of anticoagulation. LMWH = low-molecular-weight heparin.

1. **Fase iniziale: prevenire estensione trombosi ed embolia**
2. **Lungo termine: prevenire recidive precoci**
3. **Estesa: prevenire recidive tardive, non correlate all'evento iniziale**

ACCP 9th ed. Kearon C et al, Chest 2012

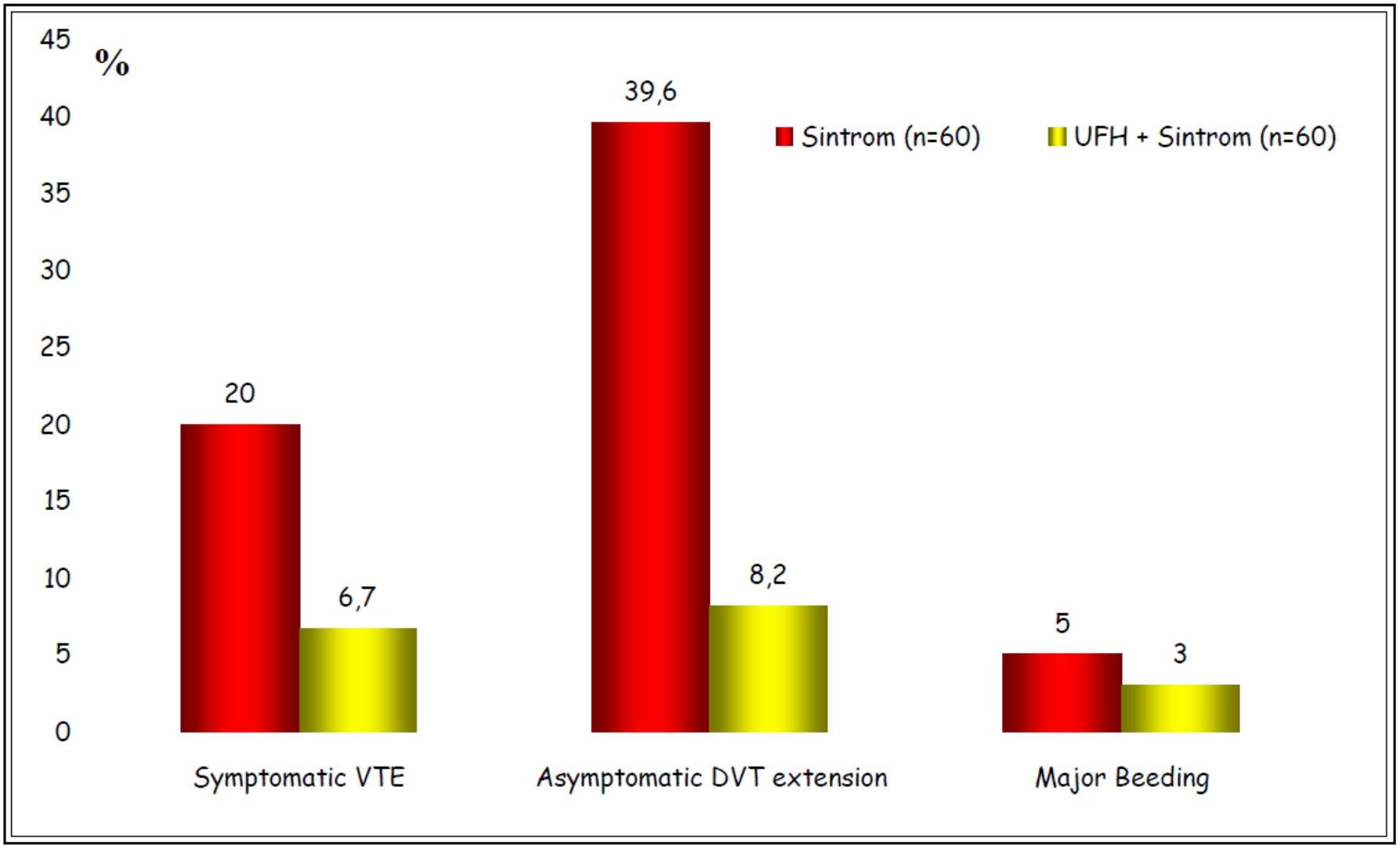
UFH/LMWH/FONDAPARINUX



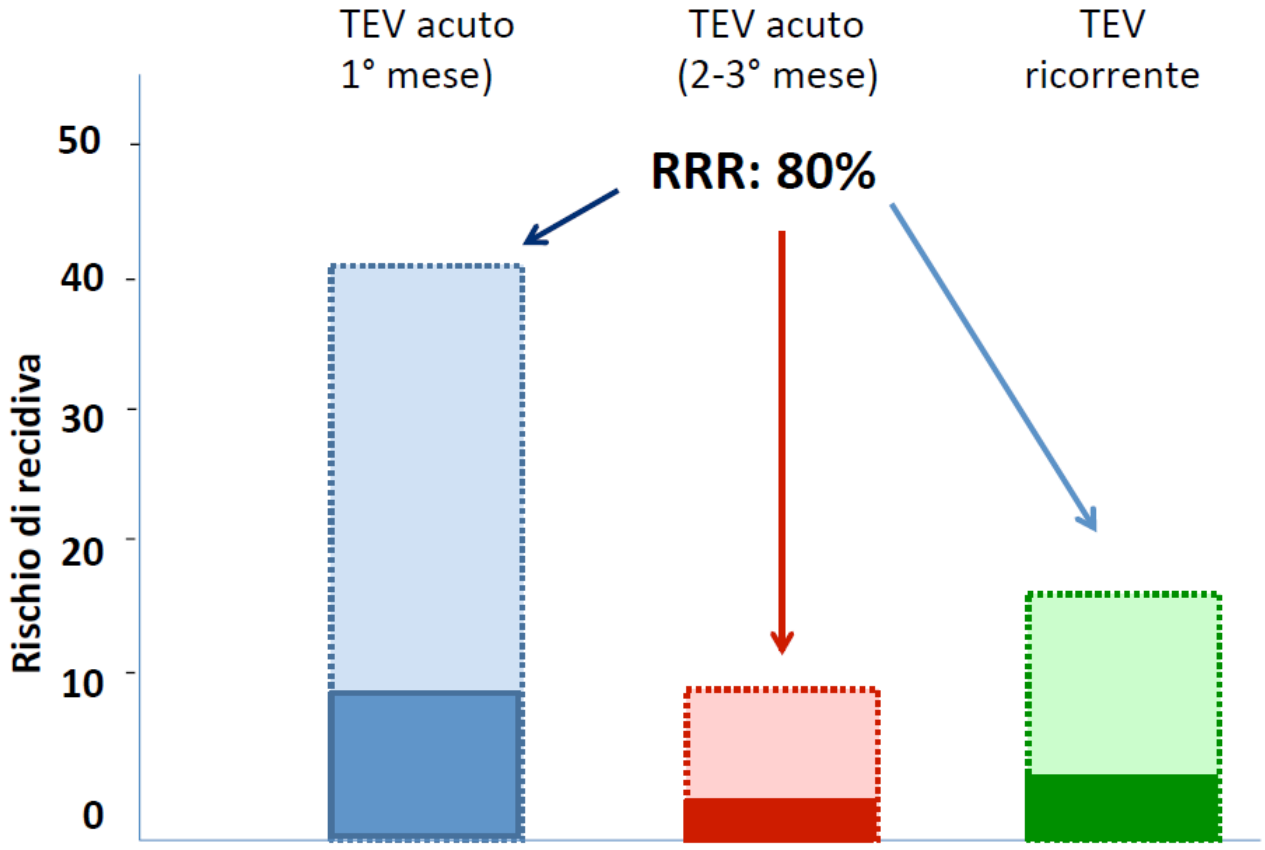
Hull RD et al, N Engl J Med 1990; Ansell J et al, Chest 2004

ACENOCOUMAROL AND HEPARIN COMPARED WITH ACENOCOUMAROL ALONE IN THE INITIAL TREATMENT OF PROXIMAL-VEIN THROMBOSIS

Dees P.M. Brandjes, M.D., Harriët Heijboer, M.D., Harry R. Büller, M.D., Monique de Rijk, R.N., Henriëtte Jagt, R.N., and Jan Wouter ten Cate, M.D.



Impatto della terapia standard del TEV sulla storia naturale della malattia



Kearon C et al NEJM 1997; 336:: 1507-11

DALL'ENF ALL'EBPM

- Miscele eterogenee di polisaccaridi lineari solforati (PM 3500-7000)
- Hanno un'azione prevalente sul fattore Xa
- Ottenute da eparina tramite processo di depolimerizzazione
- EBPM disponibili in Italia:
    - **Bemiparina,**
    - **Dalteparina,**
    - **Enoxaparina,**
    - **Nadroparina,**
    - **Parnaparina,**
    - **Reviparina**
- Altre EBPM non disponibili in Italia:
    - Ardeparina,
    - Certoparina,
    - Tinzaparina

VANTAGGI DI EBPM RISPETTO A EPARINA STANDARD

- Ridotto legame di EBPM a proteine e cellule (Hirsh, Chest ,1998)
- Risposta anticoagulante più prevedibile
- Possono essere somministrate a dosi fisse in base al peso senza necessità di monitoraggio con aPTT
- aPTT insensibile a eparina a basso peso
- Effetto di eparina a basso peso si misura solo con attività anti-Xa (test su substrato cromogenico)

DIFFERENZE

	nadroparina	enoxaparina	dalteparina	parnaparina	reviparina	bemiparina
Peso molecolare medio (D)	4.300	4.500	5.000	4.500	3.900	3.600
Salificazione	Calcica	Sodica	Sodica	Sodica	Sodica	Sodica
Rapporto Attività Anti-Xa / Attività Anti-IIa	> 4	4	2.06	> 4	Variabile da 3 a 5	8
Emivita	8 - 10 ore	4,5 - 7 ore	4 ore	6 ore	3 ore	5-6 ore

INDICAZIONI ALL' USO DI EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE NELLA PRATICA CLINICA

1. PROFILASSI DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA.
2. TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA E/O DELLA EMBOLIA POLMONARE.
3. TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI VENOSA SUPERFICIALE.
4. TRATTAMENTO DELLA SINDROME CORONARICA ACUTA E PREVENZIONE DELLA EMBOLIA PERIFERICA NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE.

Tabella 1: Modalità di prescrizione ed erogazione delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) e Fondaparinux**

1. USI ON-LABEL

Indicazioni d'impiego	Rimborsabilità SSN	Medico Prescrittore	Tipo di Ricetta	Modalità di Distribuzione	Commenti
Trattamento TVP/EP/TVS isolata	Si	Specialista	Modulo interno	Distribuzione Diretta (DD)	Durata complessiva del Trattamento: limitatata al periodo necessario ad embricare l'anticoagulante orale (5-10 giorni per TVP e EP). Off label per durata superiore a 45 giorni.
		MMG	Ricetta SSN	Farmacie al pubblico	
Profilassi TVP in chirurgia ortopedica maggiore e chirurgia generale maggiore	Si	Specialista	Modulo interno	DD	
		MMG	Ricetta SSN	Distribuzione per conto (DPC)	per i MMG: Indicare su ricetta la dicitura DPC. Durata massima 35 gg
Profilassi TEV nei pazienti non chirurgici allettati ed a rischio di TVP	Si	Specialista	Modulo interno	DD	Terapia con durata limitata alla risoluzione dell'evento correlato all'aumentato rischio di TEV. Vedi tabella 2
		MMG	Ricetta SSN	Farmacie al pubblico	

Trattamento TEV/TVS

Principio Attivo	Fondaparinux§	Nadroparina		Enoxaparina		Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
Nome Commerciale	Arixtra®	Seleparina®	Seledie®	Clexane®	Clexane T®	Fragmin®	Clivarina®	Fluxum®	Ivor®
n° somministrazioni/die	monosom giornaliera	b.i.d.	monosom giornaliera	b.i.d. o monosom giornaliera		monosom giornaliera	b.i.d.	b.i.d.	monosom giornaliera
Dose Giornaliera	5/7,5/10 mg TVS: 1,5/2,5 mg	UI pro Kg	UI pro Kg	UI pro Kg		UI pro Kg	UI pro Kg	4.250 UI 6.400 UI 8.500 UI	5.000 UI 7.500 UI 10.000 UI
Trattamento TVP	7-10 gg	10 gg	10 gg	-	10 gg	5 gg	5-10 gg	7-30 gg	5-9 gg
Trattamento EP	7-10 gg	-	-	-	10 gg	-	X	-	X
Trattamento TVS isolata	30-45 gg	-	-	-	-	-	-	-	-

Leggenda
us: unica somministrazione
EP: embolia polmonare
TVP trombosi venosi profonda
TVS trombosi venosa superficiale

X: l'indicazione di reviparina e bemiparina è: trattamento TVP con o senza EP.
TE:tromboembolico
§ tutte le formulazioni di fondaparinux sono rimborsabili unicamente tramite DD oppure DPC

INDICAZIONI, DOSAGGI, DURATA per FPX, EBPM PROFILASSI TEV

Principio Attivo	Fondaparinux§	Nadroparina		Enoxaparina		Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
Nome Commerciale	Arixtra®	Seleparina®	Seledie®	Clexane®	Clexane T®	Fragmin®	Clivarina®	Fluxum®	Ivor®
unica somministrazione giornaliera	1,5/ 2,5 mg	2.850 UI Chir.gen; UI/pro Kg in Chir.ortop.		Pz chirurgico: 2.000 UI nel rischio TE moderato; rischio TE alto e in pz medico: 4.000 UI		2.500 UI - 5.000 UI	1.750 UI Chir.gen 4.200 UI Chir.ortop.	3.200 UI Chir.gen 4.250 UI Chir.ortop.	2.500 UI Chir.gen 3.500 UI Chir.ortop.
Profilassi in chirurgia ortopedica	9-33 gg	10-35 gg	-	7-35 gg	-	5-35 gg	10 gg	10 gg	7-10 gg
Profilassi in chirurgia generale	5-9 gg	7-28 gg	-	7-28 gg	-	5 gg	7-10 gg	7 gg	7-10 gg
Profilassi in paziente medico	6-14 gg	-	-	6-14 gg	-	-	-	-	-

Leggenda
us: unica somministrazione
EP: embolia polmonare
TVP trombosi venosi profonda
TVS trombosi venosa superficiale

X: l'indicazione di reviparina e bemiparina è: trattamento TVP con o senza EP.
TE:tromboembolico
§ tutte le formulazioni di fondaparinux sono rimborsabili unicamente tramite DD oppure DPC

CHEST

Chest Physicians Evidence-Based Clinical Executive Summary

Practice Guidelines (8th Edition)

6.0 Medical Conditions

6.0.1. For acutely ill medical patients admitted to hospital with congestive heart failure or severe respiratory disease, or who are confined to bed and have one or more additional risk factors, including active cancer, previous VTE, sepsis, acute neurologic disease, or inflammatory bowel disease, we recommend thromboprophylaxis with LMWH (Grade 1A), LDUH (Grade 1A), or fondaparinux (Grade 1A).

6.0.2. For medical patients with risk factors for VTE, and in whom there is a contraindication to anticoagulant thromboprophylaxis, we recommend the optimal use of mechanical thromboprophylaxis with GCS or IPC (Grade 1A).

7.0 Cancer Patients

7.0.1. For cancer patients undergoing surgical procedures, we recommend routine thromboprophylaxis that is appropriate for the type of surgery (Grade 1A). Refer to the recommendations in the relevant surgical subsections.

7.0.2. For cancer patients who are bedridden with an acute medical illness, we recommend routine thromboprophylaxis as for other high-risk medical patients (Grade 1A). Refer to the recommendations in Section 6.0.

7.0.3. For cancer patients with indwelling central venous catheters, we recommend that clinicians not use either prophylactic doses of LMWH (Grade 1B) or mini-dose warfarin (Grade 1B) to try to prevent catheter-related thrombosis.

7.0.4. For cancer patients receiving chemotherapy or hormonal therapy, we recommend against the routine use of thromboprophylaxis for the primary prevention of VTE (Grade 1C).

7.0.5. For cancer patients, we recommend against the routine use of primary thromboprophylaxis to try to improve survival (Grade 1B).

INDICAZIONI, DOSAGGI, DURATA per FPX, EBPM PROFILASSI TEV

Principio Attivo	Fondaparinux§	Nadroparina		Enoxaparina		Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
Nome Commerciale	Arixtra®	Seleparina®	Seledie®	Clexane®	Clexane T®	Fragmin®	Clivarina®	Fluxum®	Ivor®
unica somministrazione giornaliera	1,5/ 2,5 mg	2.850 UI Chir.gen; UI/pro Kg in Chir.ortop.		Pz chirurgico: 2.000 UI nel rischio TE moderato; rischio TE alto e in pz medico: 4.000 UI		2.500 UI - 5.000 UI	1.750 UI Chir.gen 4.200 UI Chir.ortop.	3.200 UI Chir.gen 4.250 UI Chir.ortop.	2.500 UI Chir.gen 3.500 UI Chir.ortop.
Profilassi in chirurgia ortopedica	9-33 gg	10-35 gg	-	7-35 gg	-	5-35 gg	10 gg	10 gg	7-10 gg
Profilassi in chirurgia generale	5-9 gg	7-28 gg	-	7-28 gg	-	5 gg	7-10 gg	7 gg	7-10 gg
Profilassi in paziente medico	6-14 gg	-	-	6-14 gg	-	-	-	-	-

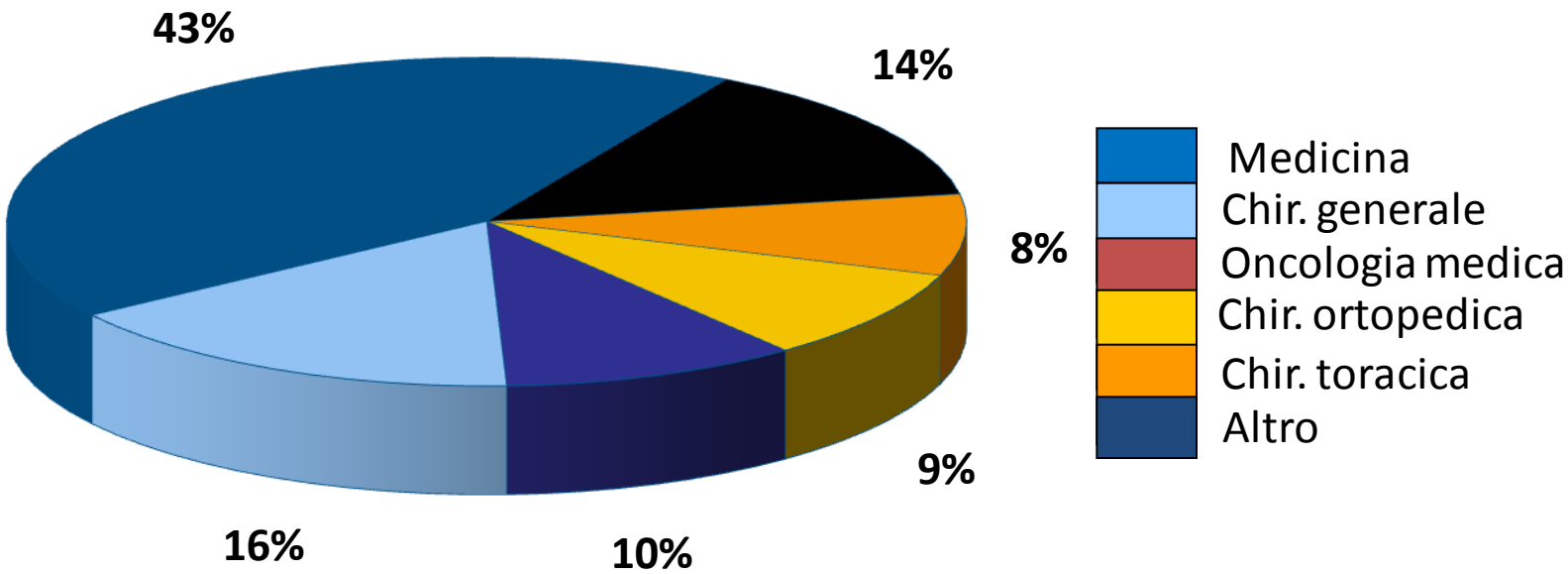
Leggenda
us: unica somministrazione
EP: embolia polmonare
TVP trombosi venosi profonda
TVS trombosi venosa superficiale

X: l'indicazione di reviparina e bemiparina è: trattamento TVP con o senza EP.
TE:tromboembolico
§ tutte le formulazioni di fondaparinux sono rimborsabili unicamente tramite DD oppure DPC

… Although VTE is most often considered to be associated with recent surgery or trauma, 50-70% of symptomatic thromboembolic events and 70 to 80% of fatal PEs occur in non surgical patients….

Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy
CHEST 123/3. 2004 Suppl

INCIDENZA DI TEV NEI DIVERSI REPARTI OSPEDALIERI



Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica il TEV è la causa più comune di morte a 30 giorni dall'intervento

1. Goldhaber SZ et al. Chest. 2000;118:1680-4
2. Agnelli GC et al. Ann Surg 2006;243:89-95

Italian Journal of Medicine (2010) 4, 23—31

disponibile su www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm

ARTICOLO ORIGINALE

Fattori di rischio per tromboembolismo venoso e profilassi nei pazienti ricoverati in Medicina Interna: analisi dallo studio FADOI "GEMINI"

TAKE HOME MESSAGE

GEMINI rappresenta il primo studio che ha valutato contemporaneamente, in un'ampia popolazione non selezionata di pazienti internistici e quindi in un contesto real-world, la frequenza del TEV clinicamente rilevante, i fattori di rischio e l'attitudine dell'internista nei confronti della profilassi antitrombotica.

Il TEV rappresenta una complicanza di non infrequente riscontro in Medicina Interna, essendo diagnosticato in 1 su 25-30 pazienti ricoverati.

Facendo riferimento alle principali linee guida internazionali, circa il 40% dei pazienti ricoverati in Medicina Interna presenterebbe indicazione a ricevere una pro filassi per il TEV.

Circa il 40% dei pazienti con indicazione alla profilassi con TEV non l'ha invece ricevuta. Questo sottoutilizzo, che puo` essere almeno in parte ascrivibile alla complessita` ed eterogeneita` dei pazienti in ambito internistico, richiama l'opportunita` di sforzi di approfondimento educazionale e di studio.

Alcune categorie di pazienti, come i malati oncologici o i pazienti con protratto allettamento, sembrano richiedere una particolare attenzione e probabilmente un'ottimizzazione dell'atteggiamento profilattico.

Il contesto real-world dello studio ha confermato come non sia trascurabile la percentuale di pazienti appartenenti a categorie (esempio obesita` o insufficienza renale severa) sovente escluse dai trial di intervento e per le quali permangono indicazioni non definite rispetto alla strategia profilattica ottimale

Table 2—*Risk Factors for VTE in Hospitalized Medical Patients*[9]

Padua Prediction Score

Risk Factor	Points
Active cancer[a]	3
Previous VTE (with the exclusion of superficial vein thrombosis)	3
Reduced mobility[b]	3
Already known thrombophilic condition[c]	3
Recent (≤1 mo) trauma and/or surgery	2
Elderly age (≥70 y)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obesity (BMI ≥30)	1
Ongoing hormonal treatment	1

low risk (< 4 points;) or high risk (>= 4 points) for VTE.

A Patients with local or distant metastases and/or in whom chemotherapy or radiotherapy had been performed in the previous 6 mo.
B Anticipated bed rest with bathroom privileges (either because of patient's limitations or on physician's order) for at least 3 d.
C Carriage of defects of antithrombin, protein C or S, factor V Leiden, G20210A prothrombin mutation, antiphospholipid syndrome.

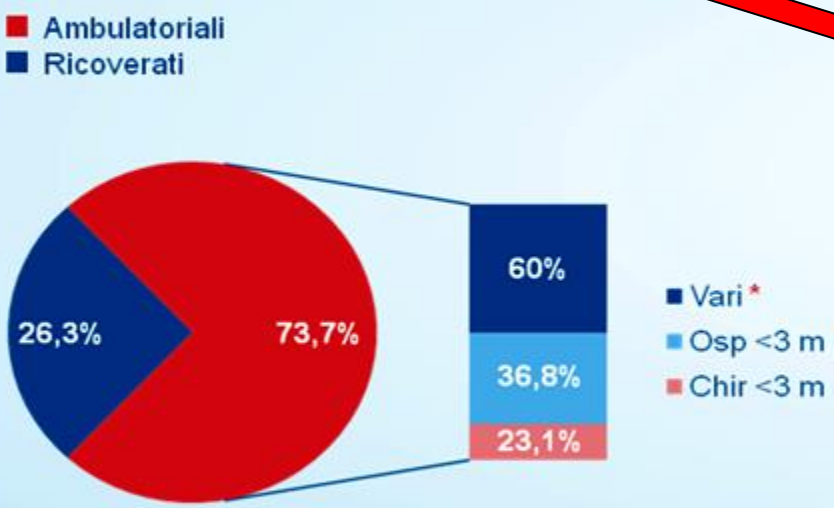
CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e195S–e226S

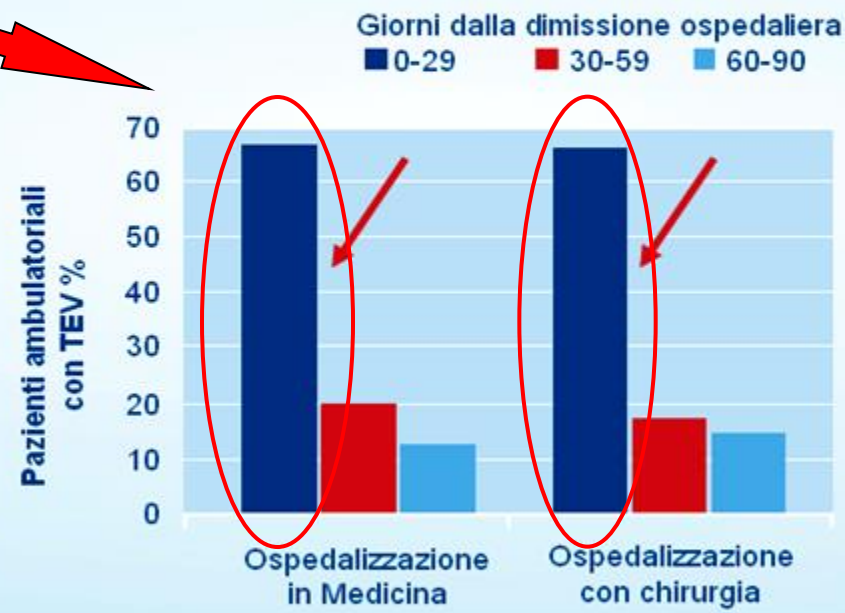
La maggior parte delle TEV si verifica dopo la dimissione in un periodo variabile fra le 2 settimane fino a 2-3 mesi (Kearon 2003)

- Studio osservazionale che coinvolge 1.897 pazienti con episodi confermati di TEV archiviati in un registro computerizzato di tutti i residenti di Worcester (Massachusetts, USA) durante il 1999, il 2001 e il 2003

TEV nel setting ambulatoriale: risultati

70% paz internist. TVP entro un mese dalle dimissioni come OUTPATIENTS





*SCC, infezione, pregresso TEV, cancro, fratture, terapia ormonale CVC, PM

Tempo alla diagnosi di TEV nei pazienti che hanno sviluppato TEV entro tre mesi da una dimissione

Spencer FA: Arch Intern Med 2007

Dallo studio MEDENOX a EXCLAIM

Lo studio EXCLAIM* è stato disegnato per valutare, nei pazienti internistici con patologia acuta ospedalizzati, efficacia e tollerabilità di una profilassi protratta *dopo la dimissione dall'ospedale*

*** Extended Clinical Prophylaxis with Enoxaparin in Acutely Ill Medical patients**

Hull RD et al. J Thromb Thrombolysis 2006;22:31-38

Exclaim study

5800 paz medici acuti con ipomobilità
(450 centri)

Enoxaparina 40 mg/die X 10 ± 4 gg

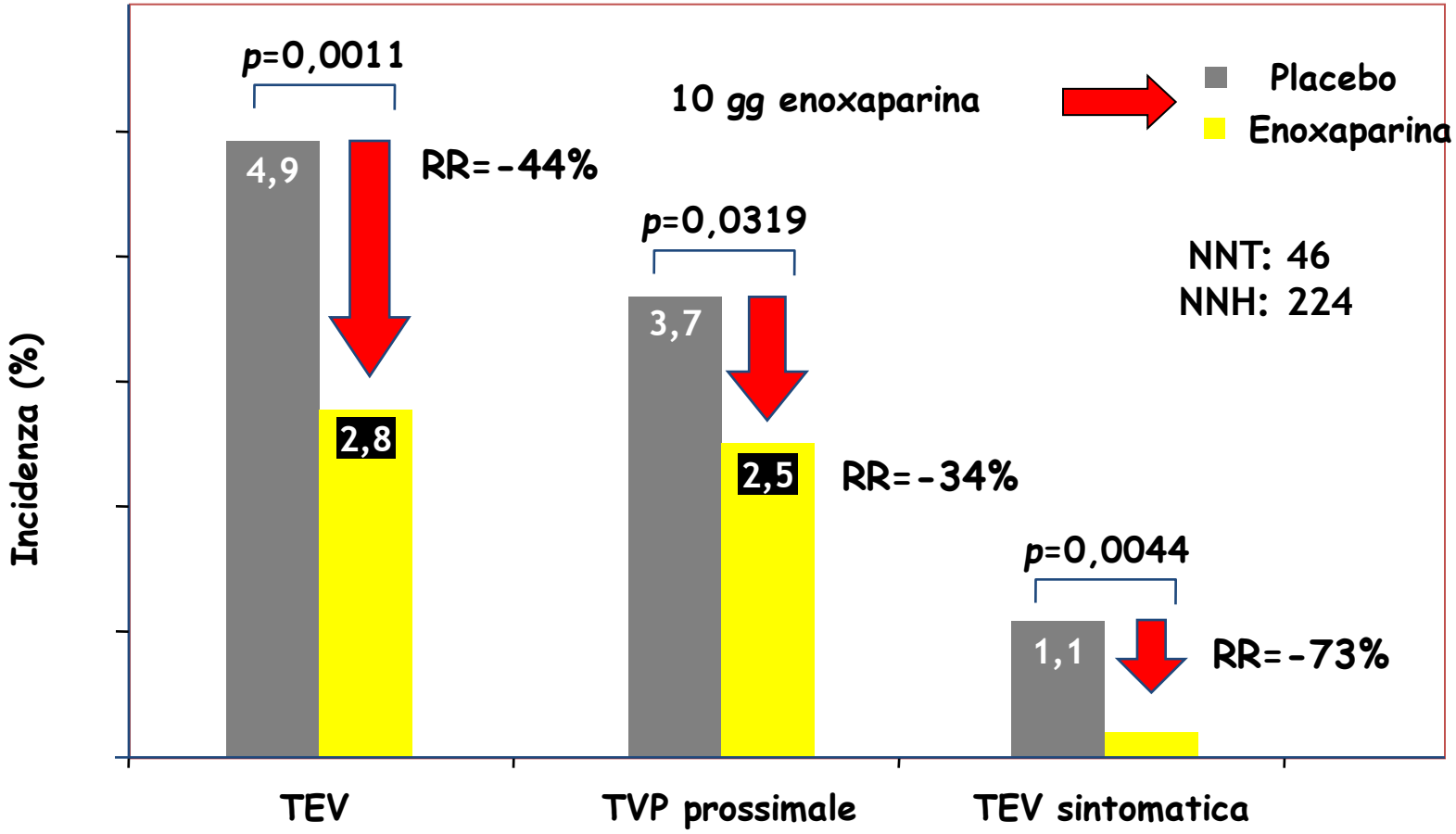
28 ± 4 gg
Enoxeparina 40 mg/die

28 ± 4 gg
placebo

- **Endpoint primario** → Incidenza TEV (CUS)
- **Endpoint secondari** →
  - Incidenza TEV nei 3 mesi succesivi
  - Incidenza mortalità a 3 e 6 mesi

Hull RD et al. J Thromb Thrombolysis 2006 Aug; 22 (1)

Studio EXCLAIM: risultati di efficacia



La riduzione di TEV osservata a 38 giorni è mantenuta dopo 90 giorni

NNT: numero di pazienti da trattare per evitare un evento
NNH: numero di pazienti da trattare per avere un evento

INDICAZIONI, DOSAGGI, DURATA per FPX, EBPM PROFILASSI TEV

Principio Attivo	Fondaparinux§	Nadroparina		Enoxaparina		Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
Nome Commerciale	Arixtra®	Seleparina®	Seledie®	Clexane®	Clexane T®	Fragmin®	Clivarina®	Fluxum®	Ivor®
unica somministrazione giornaliera	1,5/ 2,5 mg	2.850 UI Chir.gen; UI/pro Kg in Chir.ortop.		Pz chirurgico: 2.000 UI nel rischio TE moderato; rischio TE alto e in pz medico: 4.000 UI		2.500 UI - 5.000 UI	1.750 UI Chir.gen 4.200 UI Chir.ortop.	3.200 UI Chir.gen 4.250 UI Chir.ortop.	2.500 UI Chir.gen 3.500 UI Chir.ortop.
Profilassi in chirurgia ortopedica	9-33 gg	10-35 gg	-	7-35 gg	-	5-35 gg	10 gg	10 gg	7-10 gg
Profilassi in chirurgia generale	5-9 gg	7-28 gg	-	7-28 gg	-	5 gg	7-10 gg	7 gg	7-10 gg
Profilassi in paziente medico	6-14 gg	-	-	6-14 gg	-	-	-	-	-

Leggenda
us: unica somministrazione
EP: embolia polmonare
TVP trombosi venosi profonda
TVS trombosi venosa superficiale

X: l'indicazione di reviparina e bemiparina è: trattamento TVP con o senza EP.
TE:tromboembolico
§ tutte le formulazioni di fondaparinux sono rimborsabili unicamente tramite DD oppure DPC

Malattia tromboembolica venosa e cancro

- Incidenza del TEV: 0,1-60% dei pazienti oncologici; in circa il 50% dei pazienti con cancro viene riscontrata un TEV all'autopsia.
- L'embolia polmonare è la seconda causa di morte in pazienti ricoverati per cancro.
- Il TEV è la più frequente complicanza trombotica nei pazienti affetti da cancro (80%); circa il 20% dei pazienti con TEV acuto ha un tumore.
- Significativa influenza del TEV sulla morbilità e mortalità nei pazienti neoplastici.

Fra le cause che determinano lo stato di ipercoagulabilità associato alla malattia neoplastica, un ruolo importante è attribuito alle proprietà protrombotiche espresse dalle stesse cellule tumorali

Caratteristiche specifiche del tumore responsabili dell'attivazione della coagulazione

- **Attività delle cellule tumorali**
  - Procoagulanti
  - Fibrinolitiche
  - Produzione di citochine infiammatorie e angiogeniche
  - Interazioni dirette con piastrine, leucociti e cellule endoteliali
- **Neovascolarizzazione**
- **Terapie anti-tumorali**
  (chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia, terapia anti-angiogenica)

blood

2008 111: 4902-4907
Prepublished online January 23, 2008;
doi:10.1182/blood-2007-10-116327

Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis

Alok A. Khorana, Nicole M. Kuderer, Eva Culakova, Gary H. Lyman and Charles W. Francis

Table 3. Predictive model for chemotherapy-associated VTE

Patient characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count 350 $\times$ 10^9/L or more	1
Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count more than 11 $\times$ 10^9/L	1
BMI 35 kg/m^2 or more	1

Venous thromboembolism in cancer patients – Risk scores and recent randomised controlled trials

Johannes Thaler[1,2]; Cihan Ay[1,2]; Ingrid Pabinger[1,2]

Thromb Haemost 2012; 108: 1042–1048

Khorana VTE Risk Assessment Score (13)			Points
– site of cancer:	very high risk:	stomach, pancreas	2
	high risk:	lung, lymphoma, gynaecologic, blader, testicular	1
– platelet count		$\geq 350 \times 10^9$ /l	1
– body mass index		≥ 35 kg/m^2	1
Vienna VTE Risk Assessment Score* (15), addition of:			
– D-dimer		≥ 1.44 µg/ml	1
– sP-selectin		≥ 53.1 mg/ml	1

*In the Vienna Cancer and Thrombosis Study brain tumours (high-grade glioma) were allocated to the "very high risk" sites of cancer.

Clinical and standard laboratory parameters with addition of biomarkers enable prediction of VTE and allow identification of cancer patients at high or low risk of VTE.

DETERMINA 12 ottobre 2015.

Aggiornamento parziale alla determina 18 maggio 2011 concernente l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali per uso umano, istituito con il provvedimento della Commissione unica del farmaco del 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648 (Allegati n. 1 e n. 3). (Determina n. 1315/2015).

Nome principio attivo	*Indicazioni già autorizzate (AIC)*	*Estensione di indicazione relativa ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura.*
EBPM (Eparine a Basso Peso Molecolare)	**-Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica. -Trattamento delle trombosi venose profonde. -Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi. -Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q.**	**Utilizzo nella profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHORANA > 3)[con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo].**

USI OFF LABEL PREVISTI L.648/96 (vedi tabella 3) solo EBPM					
Indicazioni d'impiego	Rimborsabilità SSN	Medico Prescrittore	Tipo di Ricetta	Modalità di Distribuzione	Commenti
Profilassi a lungo termine del paziente oncologico ambulatoriale ad alto rischio di TEV (KHORANA• 3)	SI Legge 648/96	Specialista (Oncologo/ Ematologo)	Modulo interno	DD	Uso non previsto da scheda tecnica ma previsto da AIFA per uso consolidato sulla base delle evidenze scientifiche presenti in letteratura. E' necessario ottenere il consenso informato del paziente. (DURATA?)
		MMG (su indicazione dell'Oncologo/Ematologo)	Ricetta Bianca o Ricetta SSN	DD (indicare su ricetta "legge 648/96") o DPC*	

* quando la struttura ospedaliera pubblica erogante non è facilmente raggiungibile;
** fondaparinux solo in DD oppure DPC

FATTORI DI RISCHIO	SCORE
1. Sede del cancro	
a) Rischio Molto Alto (stomaco, pancreas)	2
b) Rischio Alto (polmone, linfoma, ginecologico, vescica, testicolo)	1
2. Piastrine $\geq$ 50000/mm^3	1
3. Emoglobina < 10 g/dL o utilizzo di Fattori di Crescita Eritrocitari	1
4. Leucociti > 11000 /mm^3	1
5. BMI $\geq$ 35 kg/m^2	1

Modello di Rischio Clinico per il TEV associato a chemioterapia basato su fattori di rischio pretrattamento

Lo score di Khorana

Low risk	score 0	VTE Risk 0,8-0,3%
Intermediate risk	score 1-2	VTE Risk 1,8-2%
High risk	score $\geq$ 3	VTE Risk 7,1-6,7%

Khorana et al, Blood. 2008

Secondo Position Paper AIFA sui farmaci biosimilari

(pubblicazione GU 8 maggio/2018)

Utilizzo di biosimilari nell'ambito della Legge n.648/1996

AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO TUTELA RICERCA E SVILUPPO PER LA SALUTE

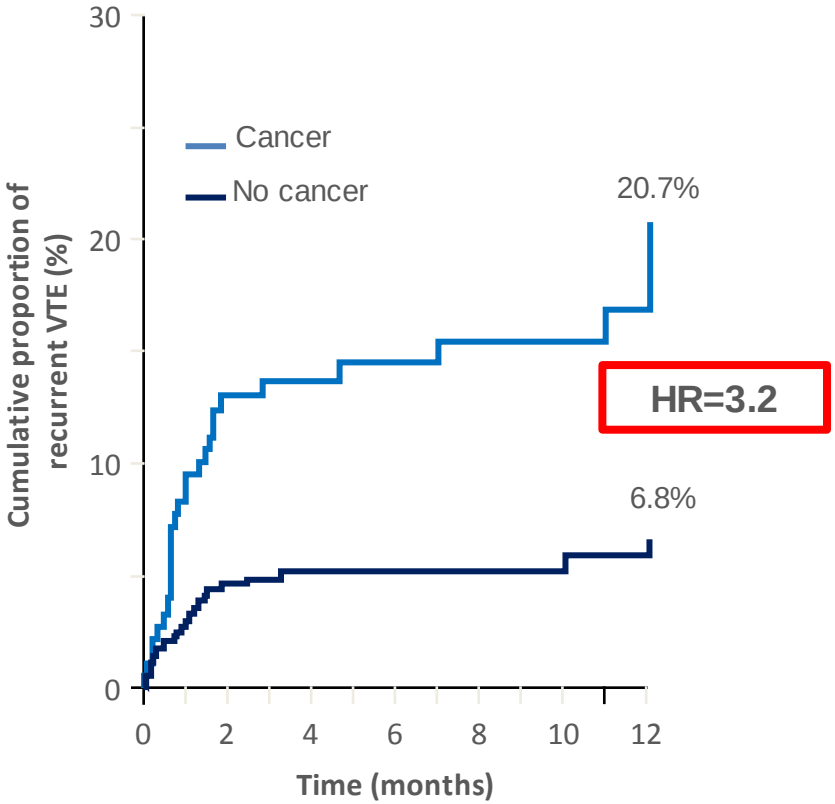
- Anche i prodotti biologici possono essere utilizzati per l'uso off-label, e quindi nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo off-label e sia, quindi, presente nel richiamato elenco, **l'inserimento del biosimilare non è automatico, ma viene verificato caso per caso dalla CTS**, che si riserva la possibilità di esprimere il proprio parere sulla base delle evidenze scientifiche e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.

La TEV in questi pazienti deve essere trattata diversamente?

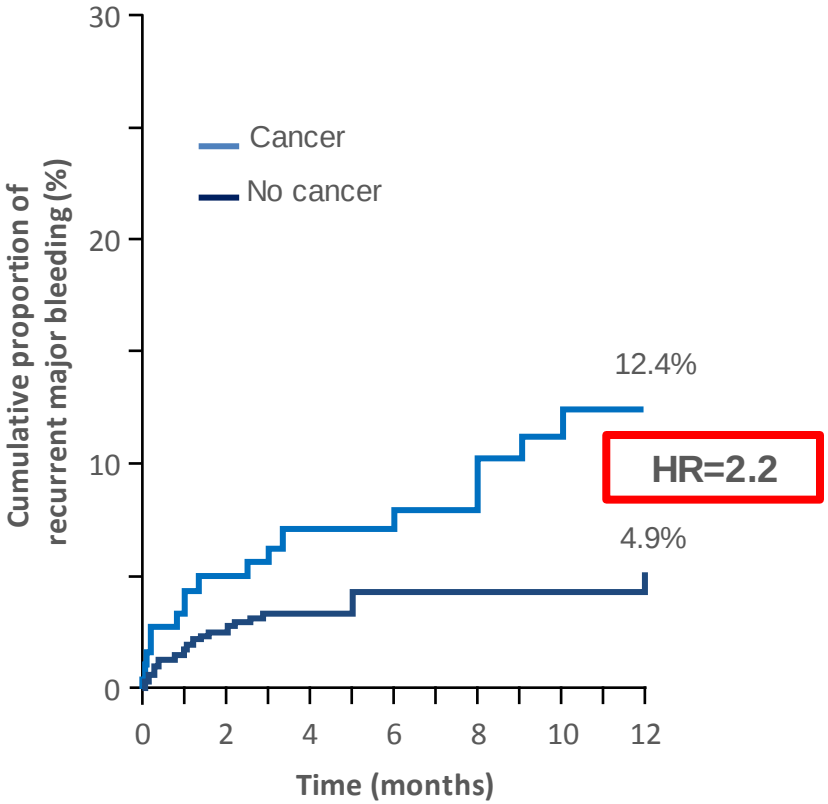
The Challenge of Anticoagulation in Patients with Venous Thromboembolism and Cancer

Risk of events in patients receiving anticoagulation therapy for VTE

Recurrent VTE



Major bleeding*



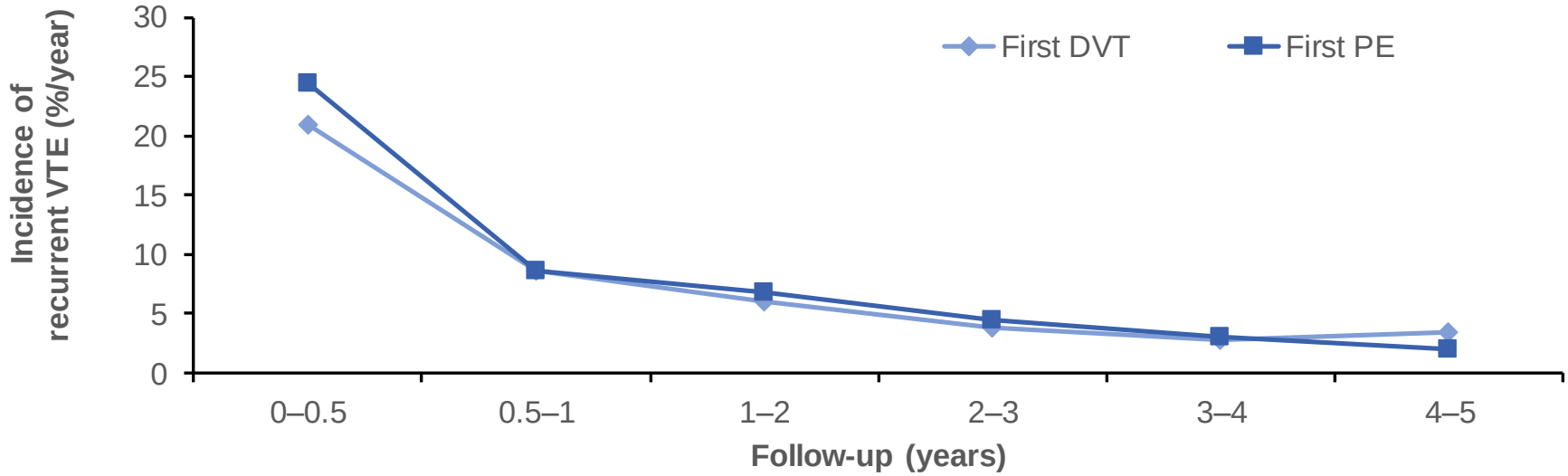
*Defined as overt and associated with either a decrease in the haemoglobin level (at least 2.0 g/dl) or the need for transfusion (≥2 units of blood), if it was retroperitoneal or intracranial, or if the treatment had to be discontinued permanently

Prandoni P *et al*, *Blood* 2002;100:3484–3488

In Patients With Active Cancer, Most Recurrence of VTE are in the First 6 Months

Incidence rate of VTE recurrence = 9.6 (95% CI 8.8–10.4) per 100 person-years

- 8.8 per 100 person-years after first DVT
- 10.5 per 100 person-years after first PE



The peak of incidence for recurrent VTE in CAT occurs in the first 6 months

Patients with active cancer and a first VTE (N=6592). Active cancer was defined as a primary diagnosis of cancer (excluding non-melanoma skin cancer) as a hospital discharge diagnosis or treatment with radiation, chemotherapy or bone marrow transplantation during hospitalization

Cohen AT *et al, Thromb Haemost* 2017;117:57–65

Il trattamento INIZIALE del TEV nel paziente oncologico: evidenze

I dati sulla relativa efficacia e sicurezza dell'Eparina a Basso Peso Molecolare (EBPM) e dell'Eparina Non Frazionata (ENF) per il trattamento iniziale nei pazienti con cancro provengono da **analisi *post hoc*** di ampi Trial clinici randomizzati nella popolazione generale.

EBPM e ENF non hanno mostrato differenze significative per quanto riguarda il rischio di recidiva di TEV e sanguinamento.

L'uso di **EBPM *vs* ENF** ha mostrato una **riduzione della mortalità** a 3 mesi di follow-up (RR, 0,71; IC 95%, da 0,52 a 0,98).

Il maggior beneficio dell'EBPM è il vantaggio pratico nel consentire la terapia ambulatoriale del TEV, cosa molto importante in questi pazienti.

Akl EA et al. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014

Il trattamento A LUNGO TERMINE del TEV nel paziente oncologico:
lo studio CLOT

672 pazienti

Dalteparina 200 UI/Kg/gg per 5-7 gg + warfarin (INR 2-3) per 6 mesi *vs* Dalteparina 200 UI/Kg/gg per 1 mese + Dalteparina 150 UI/Kg/gg per 5 mesi

Risultati (6 mesi di follow-up):

- **recidive di TEV: riduzione del 50% con dalteparina *vs* warfarin**

  (dalteparina 9% *vs* warfarin 17%; P = .002; HR, 0.48 [95% CI, 0.30-0.77])

- sanguinamento maggiore: simile

  (dalteparina 6% *vs* warfarin 4%; P = .09)

- mortalità: simile

  (dalteparin 39% vs warfarin 41%; P = .53)

Lee AY et al. N Engl J Med, 2003

Il trattamento A LUNGO TERMINE del TEV nel paziente oncologico:
IN SINTESI

L'uso di EBPM riduce di circa il 50% il rischio di recidiva di TEV rispetto agli AVK (HR 0,47; [95% CI, 0.32-0.71])

Akl EA et al. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014

EBPM: PRO

- non richiede monitoraggio di laboratorio di routine dell'intensità anticoagulante
- profilo farmacocinetico (elevata biodisponibilità, rapido inizio azione anticoagulante, breve emivita)
- limitate interazioni farmacologiche

EBPM: CONTRO

- via di somministrazione (compliance, eventuale necessità di caregiver)
- rischio di HIT

TRATTAMENTO TEV IN PZ ONCOLOGICO

LINEE GUIDA CHEST 2016

*3. In patients with DVT of the leg or PE and cancer ("cancer-associated thrombosis"), as long-term (first 3 months) anticoagulant therapy, we suggest LMWH over VKA therapy (Grade 2C), dabigatran (Grade 2C), rivaroxaban (Grade 2C), apixaban (Grade 2C), or edoxaban (Grade 2C).

bjh guideline British Journal of Haematology, 2015, 170, 640–648

Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis

- In patients with cancer-associated thrombosis initial treatment should be with LMWH for 6 months, if tolerated (1A).
- Warfarin and other oral anticoagulants are acceptable alternatives if LMWH is impractical and anticoagulation is indicated (1A).
- In the presence of active malignancy, anticoagulation should be continued, taking patient status and wishes and bleeding risk into consideration. There is a rationale but little direct evidence for preferring to continue to use LMWH (2B).

SERIE GENERALE

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

Anno 157° - Numero 183

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA | Roma - Sabato, 6 agosto 2016 | SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

Agenzia italiana del farmaco

DETERMINA 20 luglio 2016.

Inserimento delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) nell'elenco dei medicinali per uso umano erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per la profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio. (Determina n. 998/2016). (16A05805). . . *Pag.* 31

DETERMINA 20 luglio 2016.

Inserimento delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) nell'elenco dei medicinali per uso umano erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging). (Determina n. 999/2016). (16A05806) *Pag.* 32

648 EBPM in gravidanza e puerperio NOVITÀ

Art. 1.

Nell'allegato 1 alla determinazione 20 luglio 2016, citata in premessa, vengono aggiunte sotto la voce «criteri di inclusione» le seguenti categorie di pazienti:

1. pazienti gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi;

2. pazienti gravide con sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

2. USI OFF LABEL PREVISTI L.648/96 (vedi tabella 3) solo EBPM

Indicazioni d'impiego	Rimborsabilità SSN	Medico Prescrittore	Tipo di Ricetta	Modalità di Distribuzione	Commenti
Profilassi TEV in pazienti in gravidanza e puerperio a rischio	SI Legge 648/96	Specialista Ospedaliero	Modulo interno	DD	**Durata del Trattamento**: fino a 41 settimane circa (calcolo fatto dalla positivizzazione del test di gravidanza_5 settimane di età gestazionale ed includendo fino a 6 settimane di puerperio). E' necessario ottenere il consenso informato del paziente. **Criteri di inclusione**: pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estroprogestinici, indipendentemente dalla presenza di trombofilia congenita o acquisita (profilassi); pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come un numero • 3, o di 2 in preenza di almeno un cariotipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita (profilassi); una o più morti endouterine del feto (MEF), definita come perdita fetale occorsa dalla 20a settimana di gestazione di un feto morfologicamente normale (profilassi); precedente preclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita sine causa (profilassi); valvole cardiache meccaniche: dalla positivizzazione del test di gravidanza fino alla fine del primo trimestre (10-14 sett circa) e dalla 34 settimana fino al parto. Dalla 14 alla 34 settimana secondo giudizio del clinico e dopo condivisione con la paziente (trattamento). Pazienti gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi; pazienti gravide con sindromi da anticorpi antifosfolipidi. **Criteri di esclusione**: aneuploidia fetale in gravidanze pregresse; malformazioni e/o aneuploidia fetale nella gravidanza in corso; cariotipo parentale anomalo; piastrinopenia (<50,000/ microl); diatesi emorragiche note; allergie alle EPBM.

3B. Dosaggio giornaliero per via sc di ebpm per la profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio

Principio Attivo	Enoxaparina	Nadroparina	Dalteparina
PROFILASSI	4000 U/die	2850 U/die (fino a 70 kg); 3800 U/die (>70 kg)	5000 U/die
TRATTAMENTO	100 U/kg/12 ore	180 U/kg/24 ore	200 U/kg/24 ore

Gravidanza e puerperio

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).

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

ALTRI USI OFF LABEL EBPM PREVISTI DALLA 648

2. USI OFF LABEL PREVISTI L.648/96 (vedi tabella 3) solo EBPM					
Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K per le manovre chirurgiche e/o invasive (bridge therapy_terapia ponte)	Si Legge 648/96	Specialista	Modulo interno	DD	**Durata del Trattamento**: max 10-12 giorni. E' necessario ottenere il consenso informato del paziente. **Criteri di inclusione**: pazienti a rischio basso, moderato ed elvato di tromboembolismo; pazienti portatori di valvole meccaniche con INR <1,5. **Criteri di esclusione**: pazienti sottoposti a procedure con minimo rischio di sanguinamento (procedure dermatologiche minori come escissione di tumori basali e squamosi, cheratosi attiniche e nevi, cataratta con anestesia topica non retrobulbare, avulsioni dentarie semplici, igiene dentaria, biopsie ossee.
		MMG	Ricetta Bianca o Ricetta SSN	DD (indicare su ricetta "legge 648/96") o DPC*	

Tabella 3: Eparine e dosaggi previsti per gli usi L.648/96

3A. Bridging Therapy

Dosaggio giornaliero per via sc per il bridging da TAO a EBPM per pazienti con rischio basso e moderato di tromboembolismo

Dosaggio giornaliero	Nadroparina	Enoxaparina	Reviparina	Dalteparina	Bemiparina	Parnaparina
	2850-3800-5700 U/die	4000 U/die	1750-4200 U/die	5000 U/die	3500 U/die	4250 U/die

Dosaggio giornaliero per via sc per il bridging da TAO a EBPM a dosi intorno al 70% di quelle terapeutiche per pazienti con rischio elevato

Dosaggio giornaliero per peso corporeo	Nadroparina	Enoxaparina	Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
< 50 kg	2850 U × 2 =0.3 cc × 2/die	2000 U × 2 =0.2 cc × 2/die	-------	-------	3200 U × 2/die	3500 U × 1/die
50-69 kg	3800 U × 2 =0.4 cc × 2/die	4000 U × 2 =0.4 cc × 2/die	7500 U × 1/die	4200 U × 2/die	4250 U × 2/die	-------
70-89 kg	5700 U × 2 =0.6 cc × 2/die	6000 U × 2 =0.6 cc × 2/die	10000 U × 1/die	-------	6400 U × 2/die	-------
90-110 kg	7600 U × 2 =0.8 cc × 2/die	8000 U × 2 =0.8 cc × 2/die	12500 U × 1/die	6300 U × 2/die	-------	7500 U × 1/die
> 110 kg	9500 U × 2 =1.0 cc × 2/die	10000 U × 2 =1.0 cc × 2/die	15000 U × 1/die	6300 U × 2/die	-------	-------

Recurrent DVT on Anticoagulation

- Is this really recurrent VTE?
- Is my patient compliant with therapy?
- Is there underlying malignancy?

LINEE GUIDA CHEST 2016

Management of Recurrent VTE on Anticoagulant Therapy

*29. In patients who have recurrent VTE on VKA therapy (in the therapeutic range) or on dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban (and are believed to be compliant), we suggest switching to treatment with LMWH at least temporarily (Grade 2C).

*30. In patients who have recurrent VTE on long term LMWH (and are believed to be compliant), we suggest increasing the dose of LMWH by about one-quarter to one-third (Grade 2C).

EMBOLIA POLMONARE

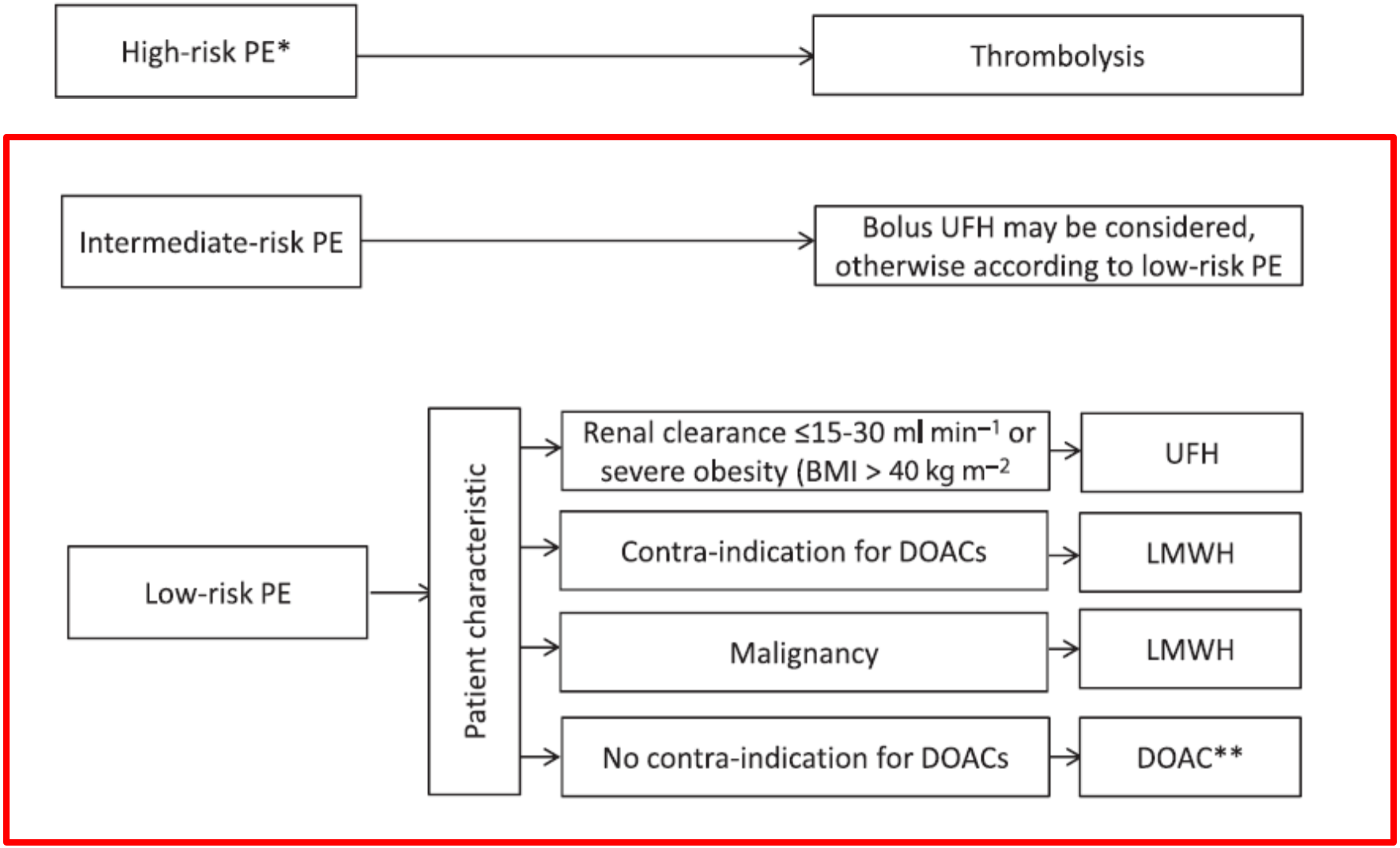
LG ESC 2014

STRATIFICAZIONE RISCHIO MORTALITA'

Classification of patients with acute PE based on early mortality risk

Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI class III-V or sPESI >1[a]	Signs of RV dysfunction on an imaging test[b]	Cardiac laboratory biomarkers[c]
High		+	(+)[d]	+	(+)[d]
Intermediate	Intermediate–high	-	+	Both positive	
	Intermediate–low	-	+	Either one (or none) positive[e]	
Low		-	-	Assessment optional; if assessed, both negative[e]	

Initial pulmonary embolism treatment flowchart



Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs ?
Br J Clin Pharmacol (2017) 83 2356–2366

In patients with high suspicion of VTE start treatment (LMWH) while waiting for diagnostic confirmation/exclusion

In patients with PE, evaluate the risk/benefit ratio of a more aggressive approach:

- in patient haemodinamically unstable, prefer thrombolysis
- in all the other patients, prefer anticoagulant treatment

EMBOLIA POLMONARE

- **Anticoagulanti parenterali**: nei pazienti con probabilità clinica alta o intermedia di EP, la terapia anticoagulante dovrebbe essere iniziata in attesa dei risultati dei test diagnostici; EBPM o Fondaparinux sono da preferirsi rispetto all' ENF, per il minor rischio di sanguinamenti maggiori e di trombocitopenia indotta da eparina (HIT). L' ENF è però raccomandata nei pazienti che verranno sottoposti a riperfusione, nei pazienti con grave insufficienza renale (GFR< 30ml/min) e nei pazienti con grave obesità; il dosaggio di ENF deve essere aggiustato monitorando l'aPTT. EBPM e Fondaparinux approvati per il trattamento dell' EP e loro dosaggi:

	DOSAGGIO	INTERVALLI
Enoxaparina	100 UI/Kg	Ogni 12 ore
Tinzaparina	175 UI/Kg	Ogni 24 ore
Dalteparina	100 UI/Kg O 200 UI/Kg	Ogni 12 ore Ogni 24 ore
Fondaparinux	5mg (peso < 50Kg) 7,5 mg (peso 50-100 Kg) 10 mg (peso >100 Kg)	Ogni 24 ore

EBPM non necessitano di monitoraggio di routine, tranne nel caso di EP in gravidanza in cui bisogna monitorare l'attività anti- fattore Xa.

Fondaparinux, inibitore selettivo del fattore Xa, va somministrato una volta al giorno per via sottocutanea senza necessità di monitoraggio laboratoristico. Il farmaco è controindicato in caso di grave insufficienza renale (GFR< 30 ml/min) per il rischio di accumulo e quindi di sanguinamento; in caso di GFR compreso tra 30-50 ml/min il dosaggio dovrebbe essere ridotto del 50%.

LINEE GUIDA CHEST 2016

In patients with subsegmental PE (no involvement of more proximal pulmonary arteries) and no proximal DVT in the legs who have a (i) low risk for recurrent VTE (see text), we **suggest** clinical surveillance over anticoagulation (Grade 2C) or (ii) high risk for recurrent VTE, we **suggest** anticoagulation over clinical surveillance (Grade 2C).

La valutazione clinica è elemento discriminante non l'esame strumentale ripetuto (Tc)
La decisione di trattare o no : D-Dimero, cancro, rischio di sanguinamento, presenza o meno di TVP

PEDIATRICS®
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

2009

Dramatic Increase in Venous Thromboembolism in Children's Hospitals in the United States From 2001 to 2007

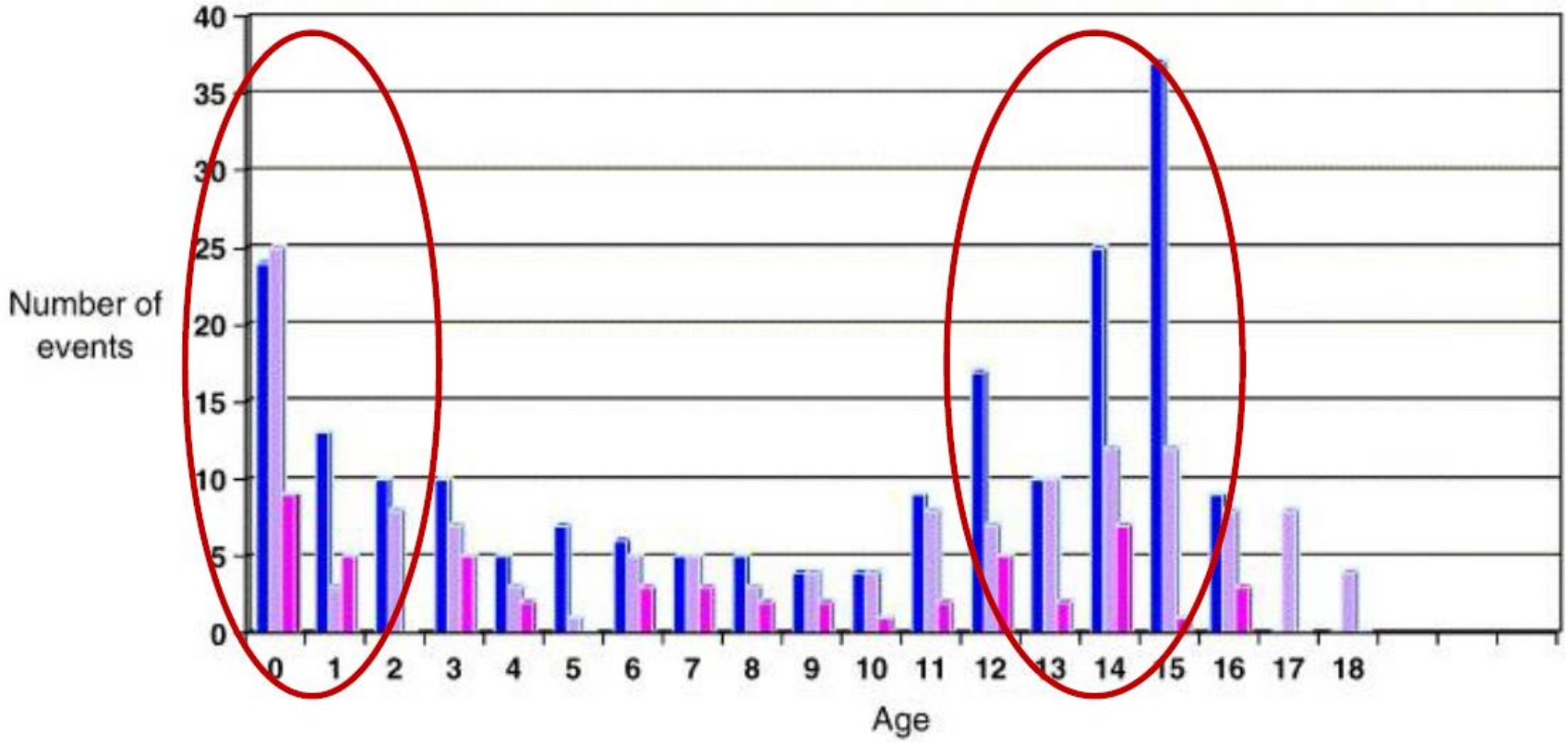
Leslie Raffini, Yuan-Shung Huang, Char Witmer and Chris Feudtner

Pediatrics 2009;124;1001-1008; originally published online Sep 7, 2009;
DOI: 10.1542/peds.2009-0768

- *The study demonstrates a significant increase in the rate of VTE in the United States.*
- *It is important that pediatricians are aware of this*
- *larger hospitals tended to have higher rates of VTE.*
- *larger hospitals may have larger proportions of critically ill children at higher risk of VTE or may be more likely to have a dedicated pediatric thrombosis specialist, which may lead to a higher index of suspicion and increased screening for VTE*

2001 – 2007: 5,8 /10000

EPIDEMIOLOGY OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN NEONATES AND CHILDREN



- UK 2001/02-2003/02
- NETHERLANDS 1997-1998
- CANADA /GERMANY 1990/07-1992/12

Chalmers EA. Thromb Res 2006

From www.bloodjournal.org by guest on November 16, 2017. For personal use only.

Improving evidence on anticoagulant therapies for venous thromboembolism in children: key challenges and opportunities

Neil A. Goldenberg,[1-3] Clifford M. Takemoto,[1] Donald L. Yee,[4,5] John M. Kittelson,[6] and M. Patricia Massicotte[7,8]

When targeting anti-Xa activity ranges, younger patients require higher doses of enoxaparin on a perkilogram basis than do older children: often much higher.

Based on numerous PD end point-driven dose-finding studies current consensus- and evidence-based guidelines recommend a twice daily dose of 1.5 mg/kg in infants vs 1.0 mg/kg in older children and some experts have further recommended that doses of 1.7 and 2.0 mg/kg be used in term and premature neonates, respectively.

EBPM: SCELTA DEL FARMACO

- L'Enoxaparina è la EBPM più utilizzata in ambito pediatrico e neonatologico.
- Ha uno dei migliori rapporti antiFXa/antiFIIa
- Ha emivita più lunga
- E' l'unica EBPM con disponibilità di dati di PK e PD in pediatria

Baglin Br.J.Haematol. 2006
Samama Semin.Thromb.Hemost. 2000
Trame J.Thromb.Haemost. 2010
Har Expert.Rev.Clin.Pharmacol. 2012

TROMBOSI VENOSE IN SEDI INUSUALI

- condizioni rare, incidenza non definita, ~5% eventi TEV
- sintomi aspecifici, esordio subacuto, soggetti giovani

  ricoveri eseguiti in diversi ambiti specialistici
- necessità di una diagnosi precoce
- trend diagnostico in aumento con imaging TC e RM
- forte associazione con trombofilie congenite - acquisite

  e condizioni di ipercoagulabilità
- terapia in fase acuta eparina in infusione e.v.

  warfarin INR 2-3 per almeno 6 mesi

Antithrombotic Therapy for VTE disease
Splanchnic Vein Thrombosis (SVT)

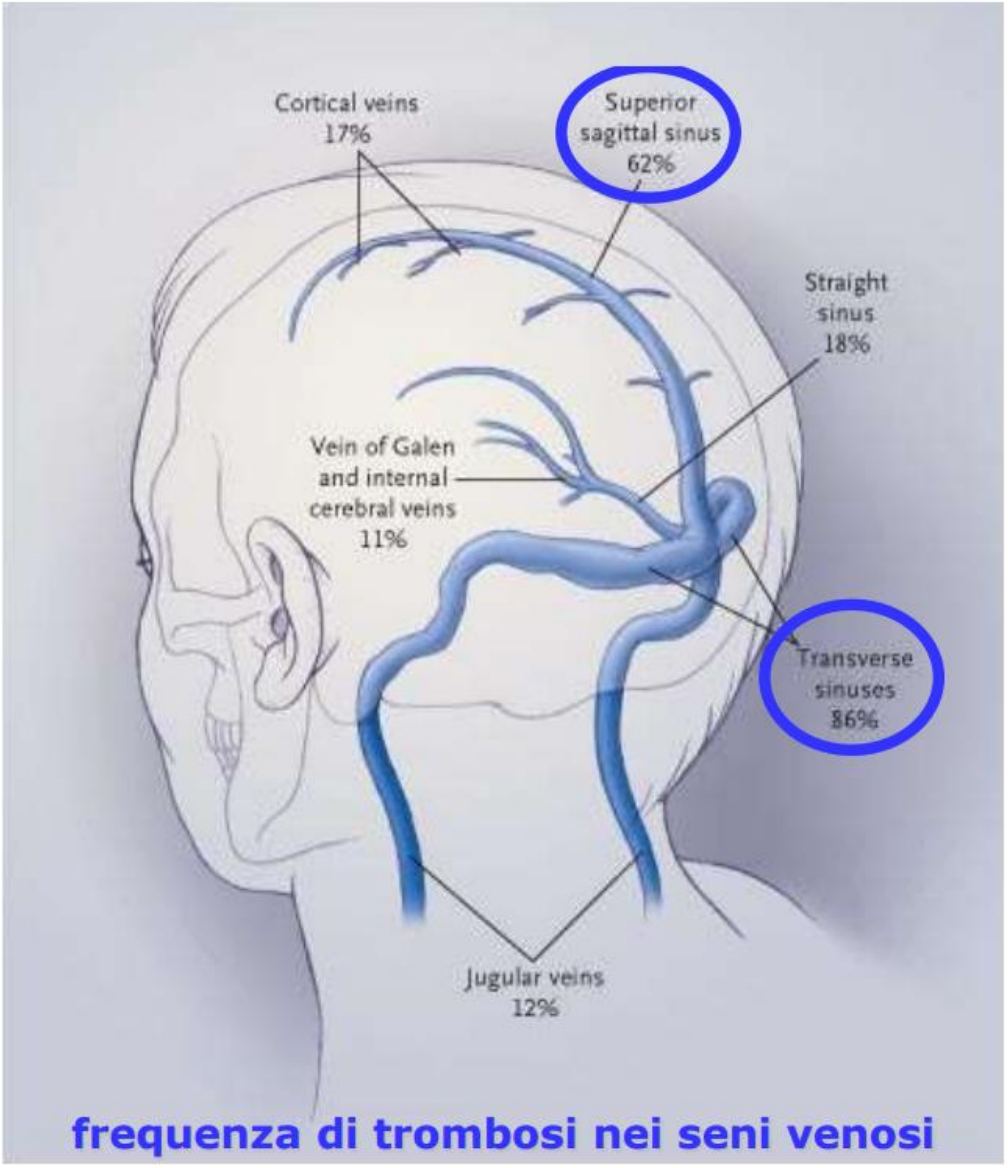
- **SVT sintomatica** (portale, mesenterica, splenica) **raccomandata anticoagulazione (Grado 1B)**
  - varici esofagee non controindicano anticoagulazione, la terapia può migliorare l'ipertensione portale
  - LMWH può essere preferita a VKA in neoplasia attiva, grave epatopatia o piastrinopenia
  - presenza di cause reversibili di SVT (sepsi o recente chirurgia addominale) consigliano di mantenere anticoagulazione per 3 mesi
  - SVT idiopatica, presenza F.R. persistenti (m. mieloproliferativa) e basso rischio emorragico consigliano anticoagulazione estesa
- **diagnosi incidentale SVT** (portale, mesenterica, splenica) **non è suggerita anticoagulazione (Grado 2C)**
  - SVT incidentale estesa–acuta (non presente in precedenti studi di imaging, assenza di cavernoma), progressione trombosi al follow-up, pazienti oncologici in chemioterapia, consigliano anticoagulazione

Kearon C Chest 2012; 141 (2) Suppl: e419S

CHEST

Trombosi venose cerebrali

- ⇨ 3-7 casi/milione
- ⇨ 75% adulti sono donne
  puerperio, contraccettivi orali
  FV Leiden e FII G20210A
  30% casi idiopatici
- ⇨ sintomi non specifici, cefalea 75%, papilledema 49%
  febbre 45%, convulsioni 40%
  confusione mentale 30%
- ⇨ RM imaging di riferimento
  TC negativa 25-30% casi
- ⇨ terapia con eparina, poi warfarin INR 2-3 ≥6 mesi
  ~80% outcome favorevole



frequenza di trombosi nei seni venosi

Stam J N Engl J Med 2005; 352: 1791
Kitchens CS Consultative hemostasis and thrombosis 2007 – 2nd ed. Saunders - Elsevier

DEFINIZIONE

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune caratterizzata da trombosi arteriose o venose e/o patologia gravidica in associazione con la presenza in circolo di anticorpi anti-fosfolipidi (aPL)

ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME THERAPY - THROMBOSIS

Acute thrombotic event: heparin followed by **warfarin treatment.**

Because of the documented increased risk of recurrences, patients with **venous thrombosis** and aPL should be treated with an oral anticoagulation longer than the usual schedule. **Treatment should be prolonged for life if aPL positivity persists.**

Intermediate-intensity warfarin treatment (**INR range** from 2.0 to 3) or high-intensity treatment (INR >3.0): is still a matter for debate.

Rosove MH et al. Ann Intern Med 1992
Khamashta MA et al. NEJM 1995
Krnic-Barrie S et al. Arch Intern Med 1997
Schulman S et al Am J Med 1998
Luzzana C et al. J Nephrol 2002