

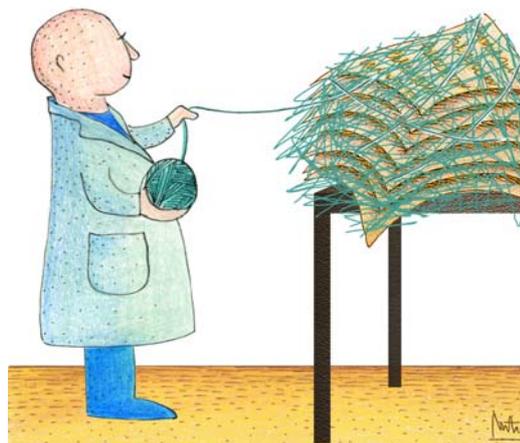
PREVENZIONE DEL TROMBO EMBOLISMO VENOSO IN PAZIENTI NON CHIRURGICI

La prevenzione del Trombo Embolismo Venoso (TEV) è ben codificata in ambito chirurgico. Evidenze definite di un favorevole rapporto beneficio-rischio si vanno accumulando anche in molteplici condizioni non chirurgiche prevalentemente in ambito ospedaliero: ad esempio, nei pazienti con patologie acute quali scompenso cardiaco di grado avanzato, BPCO grave o infezioni acute costretti a immobilità prolungata.

Esistono però altri quadri clinici dove le indicazioni alla profilassi del TEV sono meno definite, per mancanza di evidenze solide.

Dati epidemiologici raccolti recentemente in ambito ospedaliero in Italia¹ aprono interrogativi sulla omogeneità dei criteri di selezione dei pazienti, sulla durata e sulla efficacia/tollerabilità della profilassi eseguita.

Inoltre le evidenze su pazienti gestiti esclusivamente sul territorio sono quasi completamente assenti. Nella pratica clinica ci si trova quindi spesso a dover decidere una strategia di prevenzione senza avere strumenti decisionali consolidati.



Questo **Pacchetto Informativo** intende pertanto approfondire le evidenze disponibili rispetto:

- al rischio di TEV in pazienti non chirurgici, ospedalizzati e non;
- all'efficacia delle diverse scelte farmacologiche, quali eparine a basso peso molecolare (EBPM) e fondaparinux;
- al profilo di sicurezza della profilassi farmacologica.

Non sono invece oggetto di questo approfondimento la profilassi del TEV in ambito cardiologico, ostetrico e di cure intensive.

Nelle pagine successive...

Prevenzione del TEV: confronto tra le raccomandazioni delle linee guida	2-3
Il diverso peso dei fattori di rischio	4
Immobilità o riduzione della mobilità	5
Quali farmaci e per quanto tempo	6
Quali le indicazioni registrate e le prove di efficacia	7
Le caratteristiche dei principali RCT	8-9
Eventi avversi: attenzione a dosaggi e associazioni	10-11
Conclusioni e dati di prescrizione	12
Bibliografia	Risguardo

Prevenzione del TEV

Principi generali

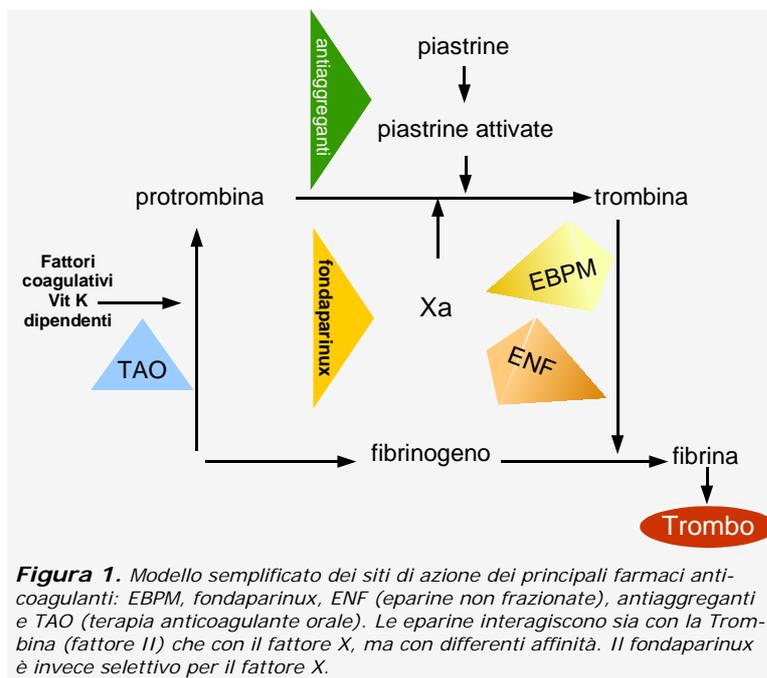
Ancora oggi i fattori riconosciuti come favorenti l'insorgenza della Trombosi Venosa Profonda (TVP) sono quelli della "storica" triade di Virchow:

1. stasi di circolo,
2. lesione endoteliale,
3. alterazioni della coagulazione.

Nei **distretti venosi** la bassa pressione endovasale favorisce il rallentamento del circolo (fino alla stasi), condizione sufficiente a scatenare la cascata coagulativa; a scopo preventivo, sono pertanto attivi i mezzi meccanici e i farmaci in grado di modificare la concentrazione (dicumarolici) o l'attività (eparine, fondaparinux) dei fattori della coagulazione.

L'immobilizzazione prolungata è la condizione clinica che contribuisce maggiormente al realizzarsi della stasi di circolo. Non a caso l'allettamento superiore a 3-4 giorni è considerato uno dei principali fattori di rischio per lo svilupparsi di una TVP.

Nei **distretti arteriosi** (ad elevata pressione), invece, il ruolo patogenetico della stasi è marginale, mentre assume rilevanza primaria la lesione endoteliale (placca) in grado di attivare l'aggregazione piastrinica. Ecco quindi che la prevenzione della formazione del trombo nel circolo arterioso si effettua con farmaci in grado di contrastare l'aggregazione piastrinica.



Gli antiaggreganti invece non sono attivi nella profilassi del trombo embolismo a partenza dal sistema venoso.² La presenza di una trombofilia primitiva o secondaria (ad es. farmacologica) rappresenta un ulteriore importante fattore di rischio favorente.

Linee guida sulla prevenzione del TEV

Una ricerca nelle banche dati di linee guida (LG) e nei siti delle principali società scientifiche ha permesso di reperire 13 LG sulla profilassi e sul trattamento del TEV in ambito medico sia ospedaliero che territoriale (sono state escluse le LG in ambito esclusivamente chirurgico). Sulla base della pertinenza dell'argomento (prevenzione del TEV in medicina) e dei requisiti metodologici minimi (composizione multidisciplinare del panel, revisione sistematica della letteratura, formulazione di raccomandazioni in modo sufficientemente analitico) sono state selezionate 4 LG pubblicate dal 2007 ad oggi (vedi tabella a lato).

In particolare la LG prodotta dalla Società Americana di Oncologia Clinica (ASCO) è stata considerata perché si occupa specificamente della prevenzione del TEV in ambito oncologico.

Dal confronto delle raccomandazioni sono stati identificati i punti di concordanza e le discordanze illustrate a pagina 3.

Sigla	Linea guida	Ambito
PRETEMED (2007)	Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI). Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. ³	Ospedale-territorio
Spagna		
ACCP (2008)	Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). ²	Ospedaliero
Nord America		
NICE (2010)	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. ⁴	Ospedaliero
Regno Unito		
ASCO (2007)	Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for Venous Thromboembolism. Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. ⁵	Oncologico Ospedale - territorio
USA		

Prevenzione del TEV

Linee guida: confronto tra le raccomandazioni

Scenari clinici considerati dalle LG: solo per l'ospedale o anche territorio?

Le LG considerate identificano i principali scenari clinici per l'utilizzo della profilassi farmacologica del TEV. Solo la LG spagnola esplicita che le raccomandazioni sono applicabili sia in ospedale sia sul territorio e ciò è sembrato di potenziale rilevanza clinica; questo nonostante gli studi si riferiscano prevalentemente a pazienti gestiti in ambito ospedaliero, almeno nella fase acuta di malattia.

Le raccomandazioni all'uso della profilassi farmacologica, secondo quanto unanimemente riportato dalle LG, sono applicabili in assenza di rischio di sanguinamento.

Nella tabella che segue gli scenari clinici sono presentati, con colori diversi, sulla base della concordanza delle raccomandazioni tra le LG confrontate. Nel caso di pazienti non oncologici sono state considerate le 3 principali LG internazionali, cui si è aggiunta la LG ASCO per i pazienti oncologici.

SCENARI CLINICI in cui le LG RACCOMANDANO la profilassi FARMACOLOGICA	n. di LG	
Pazienti non oncologici	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Patologia medica acuta (es: infezione acuta, malattia infiammatoria intestinale in fase attiva, ictus ischemico con difetto motorio a un arto inferiore, lesione midollare spinale, sindrome nefrosica in fase acuta): <ul style="list-style-type: none"> - con immobilizzazione oppure - con allettamento + almeno un altro fattore di rischio ◆ Scompenso cardiaco di classe IV oppure di classe III + altro/i fattore/i di rischio ◆ BPCO o grave malattia respiratoria, scompensate ◆ Trauma maggiore° con immobilità agli arti inferiori 	3 LG su 3
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Viaggi aerei di durata > 6-8 ore + altri fattori di rischio (‡) ^{2,3} 	2 LG su 3
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Patologia medica in paziente ricoverato ⁴ <ul style="list-style-type: none"> - con immobilizzazione >3 giorni oppure - con riduzione della mobilità >3 giorni + almeno un altro fattore di rischio ◆ Trauma di arto inferiore, senza frattura + altro/i fattore/i di rischio ³ 	1 LG su 3
Pazienti oncologici	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Paziente oncologico ospedalizzato per complicanza o altra malattia acuta 	4 LG su 4
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Paziente non ospedalizzato con mieloma multiplo in chemioterapia(*) + talidomide(§) ^{3,5} 	2 LG su 4
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Paziente non ospedalizzato, deambulante, in chemioterapia senza altri fattori di rischio associati ³ 	1 LG su 4#
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Paziente in terapia palliativa, ricoverato per patologia acuta reversibile ⁴ 	1 LG su 4\$

(°) Per trauma maggiore si intende un trauma del capo, torace, addome, arti o di più organi in cui ci si aspetta una significativa riduzione della mobilità

(‡) In assenza di altri fattori che condizionano un più elevato rischio di TEV, si raccomanda il solo uso di calze elastiche.

(*) La LG ASCO aggiunge: "o in terapia con desametasone"; (§) La LG ASCO aggiunge: "o lenalidomide".

(#) Tre LG su 4 formulano invece una esplicita raccomandazione negativa all'uso della profilassi del TEV in corso di chemioterapia.

(\$) Per i pazienti terminali o per coloro che iniziano un percorso di fine-vita, la LG NICE raccomanda di NON offrire routinariamente una profilassi farmacologica o meccanica del TEV. Le altre 3 LG non si esprimono sui pazienti terminali.

Mezzi meccanici: che cosa dicono le LG?

Tutte le LG concordano sull'efficacia di mezzi meccanici quali calze elastiche a compressione graduale, dispositivi di compressione pneumatica intermittente, pompa venosa plantare. Le calze elastiche sono utilizzate sia in ambito territoriale che ospedaliero, mentre i mezzi meccanici solo in strutture ospedaliere attrezzate. L'utilizzo di questi presidi viene raccomandato in caso di controindicazioni alla terapia farmacologica, ma anche in sostituzione o in aggiunta a questa quando il rischio di TEV è, rispettivamente, basso o molto alto.²

In pazienti allettati con ictus già nel 2007 la LG PRE-TEMED esprimeva incertezza sull'efficacia delle calze elastiche. Tale dato pare confermato dal primo RCT di grandi dimensioni (CLOTS),⁶ pubblicato nel 2009, che non ha dimostrato l'efficacia delle calze elastiche nel ridurre gli eventi tromboembolici in tali pazienti.

Quando la profilassi farmacologica è controindicata?

Di seguito si riportano le principali condizioni, citate da almeno una LG, che controindicano la profilassi farmacologica:

- sanguinamento in atto;
- ipertensione arteriosa incontrollata (secondo la LG NICE: $\geq 230/120$ mm Hg);
- rischio di trasformazione emorragica di ictus ischemico. A questo proposito, nessuna LG esplicita dei criteri pratici per riconoscere tale rischio;
- controindicazioni specifiche per i singoli farmaci (vedi pag. 6).

La decisione di iniziare o meno la profilassi del TEV dipenderà comunque dalla valutazione che il clinico farà caso per caso.

Profilassi farmacologica del TEV

Il diverso peso dei fattori di rischio: la proposta della LG PRETEMED

La maggior parte dei fattori di rischio per TEV sono condivisi da tutte le LG. Tuttavia la relativa scarsità di studi e i differenti tempi di aggiornamento della letteratura esaminata possono condizionare una valutazione non univoca delle evidenze sul peso da attribuire ad alcuni specifici fattori di rischio.

In modo del tutto originale la LG PRETEMED,³ basandosi su un'analisi delle evidenze disponibili classifica i fattori di rischio in "necessari" e "altri fattori" e attribuisce un punteggio ad ognuno di essi al fine di ottenere uno *score decisionale individuale*. Lo **"score"** può essere calcolato solo quando sia presente almeno un fattore di rischio "necessario"; gli "altri fattori" possono solo contribuire al calcolo dello score.

La profilassi è raccomandata se il punteggio totale (score) è ≥ 5 . Al momento lo score non è clinicamente validato (per sensibilità e specificità), ma il processo di costruzione è esplicito e trasparente.

Nello schema di seguito sono elencati i principali fattori di rischio e il relativo il punteggio assegnato. Il colore attribuito ai diversi fattori indica il numero di LG da cui il fattore viene considerato.

FATTORI NECESSARI	punti	+	ALTRI FATTORI	punti	=	SCORE
Mieloma in chemioterapia + talidomide	4		Allettamento > 4 gg	2		<p>Si calcola se è presente almeno un fattore "necessario", sommando i punteggi dei vari fattori individuati.</p> <p>Se il valore che si ottiene è:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● compreso tra 1 e 3: va presa in considerazione la profilassi con mezzi meccanici ● uguale a 4: va presa in considerazione la profilassi farmacologica ● maggiore o uguale a 5: si raccomanda la profilassi farmacologica <p>.....</p> <p><i>ESEMPIO 1:</i> paz. con BPCO scompensata (3 punti, fattore "necessario"), allettato da più di 4 gg (2 punti). La profilassi è raccomandata (score = 3+2= 5)</p> <p><i>ESEMPIO 2:</i> paz. con infezione acuta grave (2 punti, fattore "necessario"), > 60 anni (1 punto), obeso/a (1 punto) sarebbe da considerare la profilassi (score = 2+1+1 = 4)</p> <p><i>ESEMPIO 3:</i> paz. con paralisi AAII, >60 anni, obeso/a e diabetico/a non sarebbe candidabile alla profilassi (non ha fattori "necessari")</p>
Ischemia cerebrale con paralisi di un arto inferiore	3		Chemioterapia	2		
BPCO in grave scompenso	3		Pregressa trombosi venosa superficiale	1		
IMA	3		Contraccettivi ormonali	1		
Insufficienza cardiaca NYHA IV	3		Terapia ormonale sostitutiva (TOS)	1		
Traumatismo arti inferiori senza frattura e senza necessità di intervento	3		Catetere venoso centrale	1		
Insufficienza cardiaca NYHA III	2		Età > 60 anni	1		
Neoplasia (attiva) §	2		Obesità (BMI > 28)	1		
Patologie infiammatorie intestinali attive	2		Paralisi arti inferiori (AAII)	1		
Infezione acuta grave	2		Diabete mellito	1		
Sindrome nefrosica	2		Tamoxifene-raloxifene	1		
Trombofilia	2(a)		Iperomocisteinemia *	1		
Pregressa TVP	2(b)		Infezione HIV	1		
Vasculiti (Behçet/Wegener)	2		Antidepressivi	1		
Gravidanza	1(c)		Antipsicotici	1		
Viaggi aerei > 6 ore	1		Inibitori delle aromatasi	1		
			Forte tabagismo	1		

Legenda:

- considerato da 3 LG
- considerato da 2 LG
- considerato da 1 LG

Note

- (a) Alterazioni trombofiliche a cui attribuire un punteggio 2: fattore V di Leiden in soggetto > 60 anni, deficit di proteina S o C, alterazioni combinate o omozigosi, deficit di antitrombina, anticorpi antifosfolipidi; alterazioni trombofiliche a cui attribuire un punteggio 1: fattore VIII > 150% o presenza di fattore di Leiden in soggetto < 60 anni, mutazione della protrombina.
- (b) Il punteggio diventa 4 se la pregressa TVP si verifica senza apparente causa; il punteggio diventa 5 se il soggetto presenta una pregressa TVP e trombofilia.
- (c) Il punteggio diventa 4 se alla gravidanza si associa una pregressa TVP.
- (§) Gli studi valutati comprendono casistiche miste di pazienti con neoplasie in fase attiva con diversi stadi di evoluzione.
- (*) Il rischio di TEV associato a iperomocisteinemia è modesto (OR 1,27; IC 95% 1,01-1,59)⁷; gli RCT che hanno corretto tale parametro con acido folico, vit. B6 e B12 non hanno evidenziato una riduzione del rischio di TEV né alcuna riduzione degli eventi coronarici. Pertanto, il **dosaggio plasmatico di omocisteinemia non è attualmente raccomandato**.

Fattori di rischio non inclusi nello score

Alcune condizioni, che la LG PRETEMED³ non ha considerato, sono citate come fattori di rischio da altre LG.

- La LG ACCP² cita le *cause di compressione venosa* (tumore, ematoma, malformazioni arteriose), *l'emoglobinuria parossistica notturna* e gli *agenti stimolanti l'eritropoiesi*.
- La LG NICE⁴ cita le *malattie infiammatorie articolari* e la *disidratazione*.

Profilassi farmacologica del TEV

Immobilità o riduzione della mobilità

Nella quasi totalità delle LG non compaiono raccomandazioni riguardanti l'opportunità di continuare la profilassi del TEV in pazienti che presentano uno **stato prolungato di mobilità ridotta o assente**, nella convalescenza da una patologia acuta oppure a causa di una patologia cronica o lentamente progressiva o in caso di patologia neoplastica in stadio terminale.

Il medico specialista o il MMG potrebbero chiedersi quali sono le indicazioni per una profilassi farmacologica o sulla sua durata in queste categorie di pazienti.

Gli studi sono pochi e di scarsa qualità metodologica, e in genere non valutano l'efficacia di una profilassi antitrombotica, ma stimano solo il rischio di TEV in questi pazienti.

Di seguito sono presentati 5 diversi scenari, che potrebbero dar luogo a decisioni differenti pur in carenza di dati epidemiologici e di studi di efficacia.

Pazienti in riabilitazione o con esiti di lesioni midollari

CONVALESCENZA/RIABILITAZIONE DOPO PATOLOGIA ACUTA⁸⁻¹²

I pochi studi osservazionali disponibili che riguardano pazienti ricoverati in strutture riabilitative o a conduzione infermieristica, mostrano un rischio di TEV non trascurabile (prevalenza attorno al 15%). Alla luce dell'entità del rischio, nonostante le prove sul ruolo protettivo delle EBPM siano limitate, in tali pazienti può essere ragionevole considerare caso per caso l'opportunità di avviare/continuare una profilassi farmacologica, in relazione all'andamento della convalescenza.

ESITI DI LESIONE MIDOLLARE ACUTA DA TRAUMA

I pazienti con lesione midollare acuta da trauma e tetra- o paraplegia hanno un rischio cumulativo di TEV (asintomatico o sintomatico) tra 60 e 100% nei primi 3-6 mesi dopo il trauma;² tale rischio si riduce drasticamente nei periodi successivi. I motivi di questo andamento non sono chiari; tuttavia è ragionevole, come raccomandato dalle LG ACCP² e NICE⁴, limitare la profilassi esclusivamente al periodo a maggior rischio.

E quindi?

Nel paziente "post acuto" può essere ragionevole avviare/continuare la profilassi farmacologica, limitatamente al periodo a maggior rischio di TEV.

Lungodegenti anziani o con patologia neurologica progressiva

RICOVERO PRESSO STRUTTURE DI LUNGODEGENZA¹³⁻¹⁷

Gli studi includono soggetti anziani degenti presso strutture a conduzione infermieristica, affetti da patologie croniche, per buona parte demenze o malattie psichiatriche avanzate e/o alto grado di dipendenza.

Il rischio di TEV è tra 0.9 e 3.6 casi/100 paz./anno.

PATOLOGIA NEUROLOGICA PROGRESSIVA O STATO VEGETATIVO PERSISTENTE

Sono pochi e contrastanti i dati sul rischio di TEV in caso di ridotta o nulla mobilità a causa di malattia di Parkinson, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica (SLA), paralisi cerebrale, sindrome post polio.¹⁸⁻²²

Due studi su alcune coorti di pazienti con SLA riportano in maniera coerente un rischio di TEV attorno a 3 casi/100 paz./anno, probabilmente maggiore nei pazienti con patologia più aggressiva.^{23,24}

Mancano studi nella distrofia muscolare e nello stato vegetativo persistente.²⁵

La LG SISET,²⁶ sulla base di evidenze deboli (serie di casi) suggerisce la profilassi con EBPM "nel paziente con malattia degenerativa del SNC allettato".

E quindi?

Nel paziente con ridotta o assente mobilità, con patologia cronico-degenerativa, in assenza di fattori di rischio, gli studi disponibili non consentono di formulare una raccomandazione a favore della profilassi farmacologica routinaria.

Pazienti con patologia neoplastica in stadio terminale

Gli studi disponibili sono pochi e di scarsa qualità metodologica e riguardano casistiche di pazienti neoplastici ricoverati in hospice con attesa di vita non superiore a 6 mesi.²⁷⁻³⁰ In tali pazienti la frequenza di TEV sintomatico va dall'8,5 al 10%, mentre quella di TEV asintomatico è di circa il 50%.²⁷

La LG NICE⁴ raccomanda di NON offrire routinariamente una profilassi farmacologica o meccanica su tali pazienti. Anche se vi sono opinioni variabili fra gli esperti, i medici che gestiscono gli hospice sono tendenzialmente contrari.³¹

Nessuno esprime raccomandazioni rispetto al comportamento da tenere negli stadi più avanzati della malattia (attesa di vita inferiore a un mese).

E quindi?

Nel paziente oncologico in trattamento palliativo (attesa di vita <6 mesi), basandosi su evidenze molto limitate, l'uso routinario della profilassi del TEV non è raccomandato.

Profilassi farmacologica del TEV

Quali farmaci e per quanto tempo

Nelle condizioni in cui è indicata la profilassi, tutte le LG concordano nel raccomandare l'uso delle EBPM. Alcune, inoltre, esplicitano raccomandazioni sull'eparina non frazionata (ENF) e sul fondaparinux in specifiche situazioni cliniche. Nella tabella sottostante vengono presentate le raccomandazioni sulla scelta del principio attivo negli scenari in cui tutte le LG considerate raccomandano una profilassi farmacologica; la concordanza si riferisce alla scelta del principio attivo.

Scenari clinici nei quali le LG raccomandano la profilassi farmacologica	EBPM	Fondaparinux	ENF
Pazienti non oncologici			
Patologia medica acuta (es: infezione acuta, malattia infiammatoria intestinale in fase attiva, ictus ischemico con difetto motorio a un arto inferiore, lesione midollare spinale, sindrome nefrosica in fase acuta): – con immobilizzazione oppure – con allettamento + almeno un altro fattore di rischio	3 LG su 3	1 LG su 3	2 LG su 3
Scopenso cardiaco classe IV oppure classe III + altro/i fattore/i di rischio	3 LG su 3	3 LG su 3	2 LG su 3
BPCO o grave malattia respiratoria, scompenstate	3 LG su 3	2 LG su 3	2 LG su 3
Trauma maggiore con immobilità arti inferiori	3 LG su 3	0 LG su 3	1 LG su 3

Pazienti oncologici

Paziente oncologico ospedalizzato per complicità o altra malattia acuta	3 LG su 4	2 LG su 4	3 LG su 4
---	-----------	-----------	-----------

Nei pazienti non ospedalizzati con mieloma multiplo in chemioterapia + talidomide (o lenalidomide) le LG PRETEMED e ASCO raccomandano una EBPM, la LG ASCO raccomanda in alternativa il warfarin (INR ~ 1,5)

Legenda: concordanza sulla scelta farmacologica

	concordanza di tutte le LG
	concordanza parziale
	discordanza

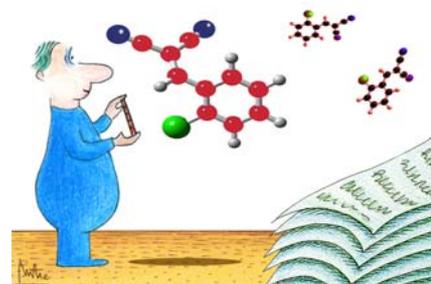
Per quanto tempo continuare?

Le LG selezionate forniscono indicazioni per lo più generiche sulla durata ottimale della profilassi. Tuttavia, in linea di principio, raccomandano o sottintendono che la durata deve coincidere con il perdurare della condizione acuta che ha determinato l'inizio della profilassi.

Secondo la LG PRETEMED³ la profilassi andrà sospesa al raggiungimento di uno score <4; si ricorda che tale score non è validato.

In pochi casi selezionati le indicazioni sulla durata sono più specifiche:

- lesione midollare acuta con tetra- o paraplegia: la LG ACCP² raccomanda almeno 3 mesi di profilassi. (vedi pag. 5)
- soggetti che intraprendono un viaggio aereo di durata >6-8 ore e che presentano altri fattori di rischio: le LG ACCP² e PRETEMED³ raccomandano una somministrazione unica di EBPM alla partenza.



EBPM e Warfarin: da non associare cronicamente in profilassi!

In presenza di TAO la profilassi con EBPM non è raccomandata.

L'associazione di warfarin e di EBPM infatti non ha alcuna indicazione terapeutica ed espone il paziente ad un maggior rischio emorragico.

Solo in occasione della sospensione momentanea o dell'inizio della terapia cronica con warfarin, si procede ad un periodo di sovrapposizione delle due terapie (cosiddetto "bridging") in attesa di raggiungere il valore previsto di INR.

Profilassi farmacologica del TEV

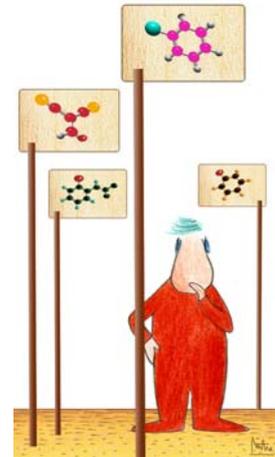
Le indicazioni registrate e le prove di efficacia

Le indicazioni registrate

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM). Tra le EBPM disponibili in Italia solo **enoxaparina** ha una indicazione che recita "pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP", mentre per **parnaparina e reviparina** l'indicazione di non univoca interpretazione recita: "Profilassi della trombosi venosa profonda in chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP" senza specificare se si tratti di pazienti "medici" e/o chirurgici. In realtà tali molecole attualmente non dispongono di alcuna prova di efficacia nell'uso profilattico in pazienti "medici". La **dalteparina** invece pur avendo prove di efficacia (studio PREVENT³²) non ha l'indicazione, così come la **nadroparina** che presenta studi di piccole dimensioni e uno studio non pubblicato.

EPARINA NON FRAZIONATA (ENF). E' genericamente indicata nella profilassi della malattia tromboembolica venosa e arteriosa.

FONDAPARINUX. L'indicazione è per "pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute".



Le prove di efficacia: studi di breve durata e in pazienti ospedalizzati

Tra le revisioni sistematiche della letteratura con metanalisi disponibili è stato scelto di approfondirne due in base al numero di studi citati, ai confronti effettuati e alla data di pubblicazione; esse affrontano l'uso delle EBPM in pazienti "medici" **ospedalizzati per condizioni acute**.

Tra le molecole disponibili in Italia, quelle valutate nella metanalisi sono **enoxaparina, nadroparina, dalteparina e fondaparinux** (con 1 solo studio³³).

I risultati espressi esclusivamente in termini di riduzioni relative del rischio, dimostrano l'efficacia ma non aiutano a definire il posto in terapia dei farmaci valutati.

La durata della profilassi è stata relativamente breve, mediamente fino a 14 giorni.

La prima revisione,³⁴ pubblicata nel 2007, ha selezionato 36 RCT di cui 21 valutavano l'efficacia delle EBPM; in 11 RCT (per un totale di 10.371 pazienti) le EBPM sono state confrontate col placebo, in 10 (per un totale di 5.299 pazienti) con ENF.

Risultati. Rispetto al **placebo** le EBPM hanno ridotto in modo statisticamente significativo :

- ♦ il rischio relativo di trombosi venosa profonda di circa la metà (RR 0,56; 95% IC 0,45-0,70)
- ♦ il rischio relativo di embolia polmonare di circa i due terzi (RR 0,37; 95% IC 0,21-0,64).

Rispetto all'**eparina non frazionata** hanno ridotto in modo statisticamente significativo il rischio relativo di TVP di circa un terzo (RR 0,68; 95% IC 0,52-0,88).

La seconda revisione,³⁵ pubblicata nel 2009 ha valutato efficacia e sicurezza delle EBPM in 13 RCT (per un totale di 22.141 pazienti); sono stati esclusi gli RCT su pazienti ricoverati per ictus o IMA.

In questa revisione sono disponibili solo confronti tra le varie EBPM e quelle non frazionate, mentre non sono considerati gli studi verso placebo.

Risultati. A differenza della revisione precedente non sono state osservate differenze di efficacia tra EBPM e ENF, ma le EBPM hanno causato meno sanguinamenti (RR 0,27; 95% IC 0,10-0,78, vedi pag. 10).



... e i trattamenti prolungati a domicilio? (studio EXCLAIM)

Esiste un unico RCT³⁶ che ha valutato l'estensione a ulteriori 28-32 giorni delle EBPM in pazienti "medici" già sottoposti a profilassi per 10-14 giorni nella fase acuta di malattia in cui l'enoxaparina è stata confrontata con placebo. Questo RCT però non è stato a oggi pubblicato, nonostante alcuni risultati preliminari fossero stati presentati nel corso di congressi medici già nel 2007.³⁷

Profilassi farmacologica del TEV

Le caratteristiche dei principali RCT

Fra gli RCT considerati nelle revisioni della letteratura ne sono stati selezionati tre in base alla numerosità delle casistiche studiate e all'uso di una metodologia affidabile per le diagnosi degli episodi di TEV. Di seguito sono presentate le principali caratteristiche di questi RCT.

Tabella 1. Caratteristiche dei principali RCT di confronto verso placebo.

	MEDENOX (1999) ³⁸ Enoxaparina	PREVENT (2004) ³² Dalteparina	ARTEMIS (2006) ³³ Fondaparinux
Popolazione	<ul style="list-style-type: none"> 1102 pz. età media: 73 anni; ospedalizzati; durata presumibile del ricovero \geq 6 gg Principali motivi di ricovero: <ul style="list-style-type: none"> scompenso cardiaco NYHA III o IV (34%) insuff. resp. acuta (55%) infezioni acute (52%) malattia reumatica ac. (9%) 	<ul style="list-style-type: none"> 3706 pz. età media 69 anni, ospedalizzati; durata allettamento presumibile \geq 4 gg Principali motivi di ricovero: <ul style="list-style-type: none"> scompenso cardiaco NYHA III o IV (52%) insuff. resp. acuta (31%) infezioni acute (37%) 	<ul style="list-style-type: none"> 849 pz. età media 75 anni, ospedalizzati; durata allettamento presumibile \geq 4 gg Principali motivi di ricovero: <ul style="list-style-type: none"> scompenso cardiaco NYHA III o IV (25%) insuff. resp. acuta (20%) infezioni acute (25%) più di un motivo (30%)
Intervento	<ul style="list-style-type: none"> enoxaparina 40 mg/die s.c. enoxaparina 20 mg/die s.c. 	dalteparina 5000 UI/die s.c.	fondaparinux 2,5 mg/die s.c. entro 48 h dal ricovero
Controllo	placebo	placebo	placebo
Outcomes (esiti clinici di efficacia)	TEV entro 14 gg (principale) o 110 gg valutati attraverso: <ul style="list-style-type: none"> venografia bilaterale TEV sintomatico 	TEV ^o + morte improvvisa entro 21 gg (principale) o 90 gg valutati attraverso: <ul style="list-style-type: none"> Ultrasonografia a compressione TEV sintomatico 	TEV entro 15 gg (principale) o 32 gg valutati attraverso: <ul style="list-style-type: none"> venografia bilaterale TEV sintomatico
Tempo (durata)	6-14 gg	14 gg	6-14 gg

^o Vengono esclusi i pazienti con TVP distale asintomatica

Le caratteristiche comuni ai 3 RCT...

- Pazienti ricoverati per condizioni acute (scompenso cardiaco NYHA III/IV, insufficienza respiratoria, infezioni acute).
- Trattamenti non superiori a 14 giorni.
- Confronti verso placebo.

... e le differenze

Anche se i criteri di inclusione erano abbastanza simili, le popolazioni studiate presentavano alcune differenze nei fattori di rischio (*vedi tabella a fianco*). In particolare, la popolazione dello studio Prevent³² sembra avere un profilo di rischio un po' più favorevole rispetto a quelle degli altri 2 RCT; nello studio Medenox si osserva una maggior frequenza di sanguinamenti spontanei (nel gruppo placebo).

Quali le informazioni mancanti?

- RCT che valutino l'efficacia di EPBM e fondaparinux nella prevenzione dei TEV in pazienti gestiti esclusivamente a domicilio.
- RCT che valutino trattamenti più prolungati.
- Studi di confronto diretto

Popolazioni dei 3 RCT: quali differenze?

Caratteristica della popolazione	Studio Medenox	Studio Prevent	Studio Artemis
Età > 75 anni	50%	33%	52%
Tumore (pregresso o in corso)	14%	5%	15%
Precedente TEV	9%	4%	5%
Mortalità totale a 90 gg	14%	6%	n.d.
Ricovero per scompenso cardiaco	34%	52%	25%
Sanguinamenti nel gruppo placebo	15%	1%	1%



Profilassi farmacologica del TEV

Quali risultati dai principali RCT

Di seguito sono sintetizzati i principali risultati dei 3 RCT. Va sottolineato che non è possibile fare confronti diretti fra gli studi, poiché le casistiche, gli indicatori di esito e la durata del follow-up sono differenti. I pazienti valutati negli studi sono il 75-80% dei randomizzati: su una quota di essi infatti gli esami strumentali non erano stati effettuati o non erano valutabili.

Tabella 2. Sintesi dei principali risultati degli studi Medenox, Prevent e Artemis. In rosso i risultati statisticamente significativi di confronto verso placebo.

Esiti valutati	MEDENOX (a 14 gg)		PREVENT (a 21 gg)		ARTEMIS (a 15 gg)	
	Enoxa 40 mg	Placebo	Dalte 5000 U	Placebo	Fonda 2,5 mg	Placebo
Efficacia						
n° pazienti valutati/randomizzati	291/367	288/371	1518/1856	1473/1850	321/429	323/420
Tutti gli episodi di TEV (principale)	5,5%	14,9%	-	-	5,6%	10,5%
TEV° + morte improvvisa (principale)	-	-	2,8%	5,0%	-	-
TEV sintomatica	0,3%	0,7%	-	-	0,0%	0,0%
TVP sintomatica (prossimale)	-	-	0,1%	0,4%	-	-
TVP sintomatica (distale)	-	-	0,2%	0,2%	-	-
Embolia polmonare fatale	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	1,5%
Embolia polmonare sintomatica	0,0%	0,7%	0,3%	0,2%	-	-
Sicurezza						
n° pazienti valutati*	360	362	non riportato	non riportato	425	414
Sanguinamenti maggiori**	3,4%	2,6%	0,5%	0,2%	0,2%	0,2%
Sanguinamenti minori	14,4%	12,6%	1,0%	0,6%	2,6%	1,0%
Trombocitopenia	2,8%	4,8%	0,5%	0,4%	-	-

° Vengono esclusi i pazienti con TVP distale asintomatica

* Sono stati valutati tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose

** Emorragia maggiore: vedi definizioni a pag. 10

Quali episodi di TEV e quali sanguinamenti sono stati valutati?

In tutti e tre gli RCT la profilassi riduce gli episodi di TEV, specificamente: di circa il 2% nello studio Prevent (che esclude i pazienti con TVP distale asintomatica) e di circa il 5-10% negli studi Medenox e Artemis (che considerano invece nell'indicatore principale anche le TVP distali asintomatiche). Non sembra esserci un'aumento nell'incidenza di trombocitopenia associata all'uso di EBPM o fondaparinux, mentre l'aumento dei sanguinamenti dell'1-4% non è statisticamente significativo. Va sottolineato come tra quelli "minori" fossero compresi anche episodi che richiedevano la trasfusione di una unità di eritrociti concentrati.

... e quindi?

L'efficacia delle EBPM e del fondaparinux nella prevenzione del TEV è stata dimostrata in pazienti "medici" ospedalizzati affetti da scompenso cardiaco NYHA III o IV, insufficienza respiratoria acuta, infezioni acute.

I pochi studi disponibili, e la mancanza di un confronto diretto, non consentono di definire in modo chiaro il posto in terapia delle EBPM rispetto al fondaparinux.

La durata breve della profilassi limita la trasferibilità dei dati sul lungo periodo.

Non esistono dati sull'efficacia della profilassi nei pazienti "medici" gestiti a domicilio.

Sicurezza della profilassi farmacologica del TEV

Eventi avversi: attenzione a dosaggi e associazioni

Fra gli eventi avversi (EA) di rilevanza clinica nell'uso profilattico delle eparine e del fondaparinux i **sanguinamenti** sono i più frequenti (la frequenza è variabile nelle diverse casistiche dal 2% al 6% dei trattati),^{2,34,35} si possono manifestare entro poche ore dall'inizio della somministrazione dei farmaci o a distanza di alcuni giorni, in particolare se scatenati dall'interazione con altri farmaci in pazienti politrattati.

Sanguinamenti

Da un'analisi della letteratura sono state selezionate due revisioni sistematiche con metanalisi^{34,35} in pazienti medici ospedalizzati che includono i più rilevanti studi pubblicati di confronto fra EBPM e ENF e che analizzano i principali eventi avversi. Tali revisioni mostrano che:

- nel confronto contro placebo: la profilassi con eparine (EBPM e ENF) aumenta il rischio di sanguinamenti totali di circa il doppio.
- nel confronto diretto fra EBPM e ENF: i dati delle due metanalisi sono discordanti. Una metanalisi su 9 RCT³⁵ non evidenzia differenze significative nel rischio di sanguinamenti fra i 2 principi attivi. Invece secondo una revisione Cochrane di 4 RCT,³⁴ che ha però escluso studi su ictus e infarto, le EBPM sono associate a un rischio di sanguinamento circa quattro volte inferiore rispetto alla ENF.
- nel confronto fondaparinux vs placebo: l'unico RCT disponibile e incluso in una delle due revisioni,³⁵ mostra che la frequenza di sanguinamenti è stata del 2,6% (0,2% di tipo maggiore).³³

I sanguinamenti sono distinti in maggiori e minori (*vedi box a lato*), in un rapporto di frequenza di circa 1:1.

Va sottolineato che le popolazioni arruolate negli studi registrativi sono state selezionate rispetto al rischio di sanguinamento; ad esempio i pazienti affetti da coagulopatie o in trattamento con altri farmaci che agiscono sulla coagulazione sono stati esclusi dall'arruolamento. Ciò potrebbe determinare una sottostima del rischio emorragico osservabile nella pratica clinica.

Considerazioni pratiche

- Prima di iniziare una profilassi farmacologica del TEV i pazienti devono essere attentamente valutati rispetto al loro rischio emorragico di base.
- La comparsa di una emorragia maggiore deve indurre a un immediato invio presso una Struttura Ospedaliera, e comporta di norma la sospensione del trattamento.
- Solo l'ENF dispone di un antidoto di dimostrata efficacia (solfato di protamina), tale antidoto può anche essere utilizzato in caso di sanguinamento da EBPM, ma con efficacia meno provata a causa della diversità molecolare. Non esiste invece alcun antagonista per il fondaparinux; le emorragie maggiori eventualmente collegate al suo utilizzo devono essere trattate con misure di supporto fra le quali i farmaci emostatici (fattore VII attivato e ricombinante).
- Nel caso di emorragie minori, invece, si dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio della sospensione di tale trattamento, possibilmente con il supporto di specialisti della coagulazione.

Sanguinamenti. Che cosa si intende per eventi maggiori e minori?

I criteri proposti dalla Società Internazionale per lo studio della Trombosi ed Emostasi (ISTH)³⁹ e applicati negli studi definiscono **maggiori**:

- ♦ le emorragie fatali
- ♦ le emorragie sintomatiche in aree o organi critici, come quelle intracraniche, intraspinali, intraoculari, retroperitoneali, intraarticolari o pericardiche, o intramuscolari con sindrome compartimentale
- ♦ le emorragie che provocano un calo dell'Hb ≥ 2 g/dL, o che richiedono la trasfusione di due o più unità di emazie concentrate

Tutti gli eventi emorragici che non rientrano in queste categorie si considerano **minori**.



Associazioni a rischio di sanguinamento^{40,41}

EBPM o fondaparinux + acido acetilsalicilico o FANS (per via generale)	Aumento del rischio emorragico soprattutto per trattamenti prolungati. Preferibilmente utilizzare altre classi di analgesici/antipiretici (ad es. paracetamolo). Quando non è possibile evitare l'associazione, istituire un'attenta sorveglianza.
EBPM o fondaparinux + altri antiaggreganti piastrinici (ticlopidina, clopidogrel, dipiridamolo, ecc)	Aumento del rischio emorragico. È sconsigliata l'associazione con forti dosi di eparina: l'associazione con basse dosi di eparina (profilassi) richiede un'attenta sorveglianza.
EBPM + warfarin	Vedi box a pag. 6

Sicurezza della profilassi farmacologica del TEV Non solo sanguinamenti

La trombocitopenia è un evento avverso (EA) che si può osservare in corso di trattamento con eparine. Con l'uso di eparine non è infrequente il riscontro di una trombocitopenia asintomatica transitoria non immunologica che si caratterizza per una conta piastrinica non inferiore a 100.000/mm³ in assenza di trombosì; tale evento avverso usualmente regredisce spontaneamente anche senza sospendere il trattamento farmacologico.

Di maggiore rilevanza clinica è invece la rara trombocitopenia immunomediata che ha conseguenze potenzialmente fatali, e richiede la sospensione immediata del trattamento.

Trombocitopenia immunomediata (HIT)

La *trombocitopenia immunomediata* (HIT) è un EA legato alla formazione di anticorpi (IgG) diretti contro il complesso eparina-PF4 piastrinico, che può comparire in genere tra il 5° e il 10° giorno di somministrazione di eparine e che si associa a eventi trombotici venosi e/o arteriosi (dal 30 al 70% dei casi). Le complicanze sono riconducibili a una attivazione della cascata coagulativa innescata dalla alterazione della superficie delle piastrine, attaccate dagli auto-anticorpi.⁴²

Il rischio di HIT dipende da vari fattori clinici e in particolare **risulta più frequente di:**

- **3-5 volte** nei pazienti post-chirurgici rispetto ai pazienti medici;
- **oltre 5 volte** somministrando ENF rispetto alle EBPM;
- **oltre 5 volte** in caso di somministrazione di eparine per più di 4 giorni; il rischio si riduce dopo il 14° giorno in assenza di chirurgia;
- **3-5 volte** in caso di dose terapeutica rispetto a dose profilattica;
- **oltre 5 volte** in caso di somministrazione recente (ultimi 100 giorni) di ENF (il rischio è particolarmente alto per somministrazioni nell'ultimo mese).

La stratificazione del rischio nei pazienti esposti ad eparine è importante per decidere se effettuare un monitoraggio serrato delle piastrine (ogni 2-3 giorni dal 4° al 14° giorno in caso di rischio >1%). La tabella a fianco, rielaborata sulla base delle raccomandazioni contenute nella LG ACCP,⁴² riporta le indicazioni al monitoraggio in funzione del rischio di HIT di alcuni schemi profilattici.

Va però sottolineato che nelle schede tecniche delle EBPM è comunque sempre raccomandato il monitoraggio piastrinico, due volte la settimana per il primo mese di trattamento.

E il Fondaparinux?

Inizialmente si riteneva che la HIT fosse una prerogativa delle eparine, legata alla natura biologica delle molecole. In realtà casi sporadici sono stati segnalati anche in pazienti trattati con fondaparinux,⁴³ la ditta produttrice, pur dichiarando che l'associazione causale non è dimostrabile ha introdotto un'avvertenza in tal senso in scheda tecnica.

Scenari: pazienti "medici" che usano	Rischio di HIT	Conta piastrine
ENF per più di 4 gg	0.1-1%	SI
EBPM per più di 4 gg	<0.1%	NO
EBPM dopo un uso recente di ENF	0.1-1%	SI
fondaparinux	<0.1%	NO

Quando sospettare la HIT?

La trombocitopenia immunomediata va sospettata quando:

- ♦ **nei pazienti in monitoraggio** si osserva un calo di almeno il 50% della conta piastrinica rispetto al valore di picco e/o si verifica un evento trombotico o una necrosi cutanea nel sito di iniezione;
- ♦ **in assenza di monitoraggio** si osservano eventi trombotici o necrosi cutanea nel sito di iniezione.

La HIT compare solitamente fra il 5° e 14° giorno di somministrazione; in una percentuale limitata di casi può verificarsi anche alcuni giorni dopo la sospensione dell'eparina.

È importante sottolineare che la comparsa della trombosì può precedere la trombocitopenia di uno o più giorni; in tale caso aumentare la dose di eparina può risultare di estrema pericolosità.

Non in tutti i casi la presenza di una piastrinopenia è dovuta a HIT; altre possibili cause vanno escluse.

La gestione di un paziente con sospetta HIT deve comunque essere ospedaliera.

Aggiustare le dosi quando il rene non filtra bene

I dosaggi dei farmaci inibitori del fattore Xa devono essere aggiustati in caso di ridotta funzione renale, per evitare accumulo e sovradosaggio. La tabella a fianco riporta le raccomandazioni contenute nelle autorevoli LG ACCP.^{44,45}

clearance creatinina (mL/min)	Eparine	Fondaparinux
<30	preferire ENF o ridurre del 50% le dosi di EBPM	non raccomandato*
30 - 50	cautela	dose ridotta
50—80	cautela	-

* la scheda tecnica del fondaparinux riporta una controindicazione d'uso per un VFG <20 mL/min⁴⁶

Prevenzione del TEV in pazienti non chirurgici

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La prevenzione del TEV in pazienti "medici" è un problema clinico complesso; le evidenze attualmente disponibili sono limitate ai pazienti ospedalizzati, o comunque a quadri clinici iniziati in ospedale.

Nei pazienti a basso rischio l'uso delle calze elastiche a pressione progressiva dovrebbe essere considerato.

Le principali LG concordano sull'opportunità di eseguire una profilassi farmacologica in corso di:

- patologie mediche acute (con immobilizzazione o con allettamento + altro fattore di rischio).
- scompenso cardiaco di classe IV (NYHA) oppure di classe III + altri fattori di rischio.
- BPCO o grave malattia respiratoria, scompensate.
- trauma maggiore con immobilità agli arti inferiori.
- paziente oncologico ospedalizzato per complicanza o altra malattia acuta.

Solo una LG (PRETEMED) esplicita che le raccomandazioni sono applicabili anche a pazienti territoriali.

La stessa LG, attribuendo un "peso" ai vari fattori di rischio, consente di calcolare uno score (non ancora clinicamente validato) che può facilitare le decisioni cliniche.

Fra le EBPM, solo l'enoxaparina dispone sia di studi clinici che ne hanno dimostrato l'efficacia, sia della indicazione registrata per la profilassi in medicina.

Il fondaparinux dispone di un unico RCT sulla base del quale ha acquisito l'indicazione registrata.

In considerazione degli eventi avversi di rilevanza clinica, caratteristici di questi farmaci, si dovrà in particolare monitorare l'insorgenza di sanguinamenti e piastrinopenia.

La decisione di iniziare una profilassi farmacologica dovrebbe comunque derivare da un bilancio fra il rischio di TEV ed il rischio emorragico del singolo paziente.

Dati di prescrizione

■ Distribuzione diretta + per conto ■ Territorio ■ Consumo ospedaliero

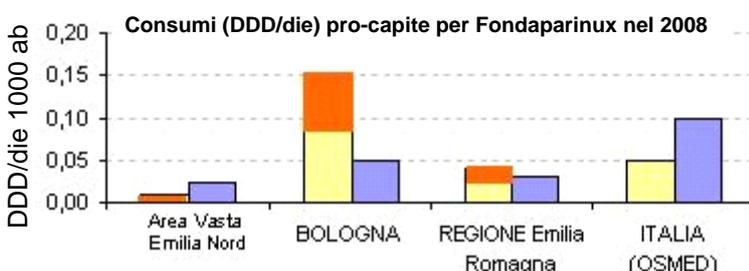
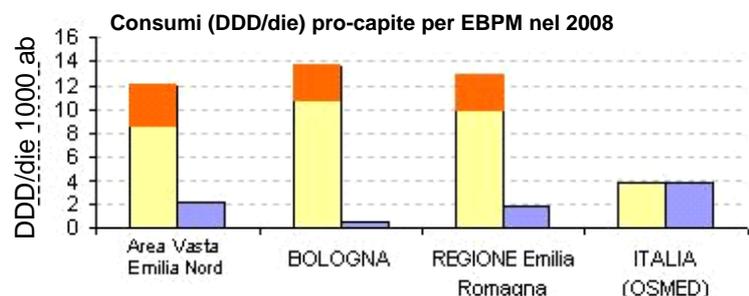


Figura 2. I due grafici riportano i consumi (in DDD giornalieri per 1000 abitanti) di EBPM e Fondaparinux nel corso del 2008. I dati sono rappresentati per area prescrittiva, ma non è possibile distinguere la diagnosi che ha generato la prescrizione.

Nelle realtà osservate della regione Emilia-Romagna la maggior parte dei consumi di EBPM si osservano nella distribuzione diretta o "per conto" e solo in una minor parte nei consumi ospedalieri mentre la quantità prescritta sul territorio è minoritaria.

Il Rapporto OsMed 2008 evidenzia invece consumi ospedalieri sovrapponibili a quelli territoriali, ma non consente di separare l'uso intraospedaliero dalla distribuzione diretta e "per conto".

Il fondaparinux mostra valori di consumo 100 volte inferiori alle EBPM, ma più spostati sulla prescrizione territoriale.

Pacchetti Informativi sui Farmaci n.3/2009

Periodico di Informazione medica a cura del CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL di Modena
viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Elaborazione dati: Claudio Voci

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 04/02/2010. Tiratura 9700 copie.

Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo www.ceveas.it
Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006. ISSN 1972-3245

Questa pubblicazione va citata come:

Formoso G, Vignatelli L, Capelli O, Daya L, Magrini N, Marietta M*, Palareti G, Iori I^, Silingardi M^, Marata AM. Prevenzione del trombo embolismo venoso in pazienti non chirurgici. Pacchetti Informativi sui Farmaci 2009; 3: 1-12**

* Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

** Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

^ Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

BIBLIOGRAFIA

1. Gussoni G et al. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. *Thromb Haemost* 2009;101:893-901
2. Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S
3. Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI). Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. 2007. Disponible al sito: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_18_PRETEMED_2007.pdf (ultimo accesso 04/02/2010)
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. Gennaio 2010. Disponibile al sito: <http://guidance.nice.org.uk/CG92> (ultimo accesso 04/02/2010)
5. Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for Venous Thromboembolism. Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-5505
6. The CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1958-65
7. den Heijer M et al. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:292-299.
8. Bosson JL et al. Deep Vein Thrombosis in Elderly Patients Hospitalized in Subacute Care Facilities. *Arch Int Med* 2003;163:2613-2618
9. Labarere J et al. Graduated Compression Stocking Thromboprophylaxis for Elderly Inpatients. *J Gen Intern Med* 2006;21:1282-1287
10. Sellier E et al. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Older Patients: A Multicenter Study with Systematic Compression Ultrasonography in Postacute Care Facilities in France. *J Am Geriatric Soc* 2008;56:224-230
11. Labarere J et al. Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis for Older Patients with Restricted Mobility. *Drugs Aging* 2009;26:263-271
12. Wein L et al. Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients. *Arch Intern Med* 2007;167:1476-1486
13. Gomes JP et al. Incidence of Venous Thromboembolic Events Among Nursing Home Residents. *J Gen Intern Med* 2003;18:934-936
14. Gatt ME et al. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? *Thromb Haemost* 2004;91:538-543
15. Liperoti R et al. Venous Thromboembolism Among Elderly Patients Treated With Atypical and Conventional Antipsychotic Agents. *Arch Int Med* 2005;165:2677-2682
16. Valderrama A et al. Deep vein thrombosis in chronically bedridden elderly individuals. *J Am Geriatric Soc* 2006;54:866-867
17. Leibson CL et al. Risk factors for venous thromboembolism in nursing home residents. *Mayo Clin Proc* 2008;83:151-157
18. Burbridge BE et al. Doppler ultrasonography examination of the leg veins of patients with in Parkinson disease. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:338-340
19. Kaufman J et al. Are patients with multiple sclerosis protected from thrombophlebitis and pulmonary embolism? *Chest* 1988;94:998-1001
20. Arpaia G et al. Risk of deep venous thrombosis (DVT) in bedridden or wheelchair-bound multiple sclerosis patients: A prospective study. *Thromb Res* 2009 Jul 27. [Epub ahead of print]
21. Rousseau MC et al. Risk factors for deep venous thrombosis in tetraparesic mental retarded patients. *Brain Injury* 2001;15:1041-4
22. Nielsen NM et al. Life-long morbidity among Danes with poliomyelitis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:385-91.
23. Elman LB et al. Venous thrombosis in an ALS population over four years. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2005;6:246-249
24. Qureshi MM et al. Increased incidence of deep venous thrombosis in ALS. *Neurology* 2007;68:76-77
25. Squizzato A. Prevention of venous thromboembolism and persistent vegetative state: A medical and an ethical issue. *European J Intern Med* 2008;19:386
26. SISET. Prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente neurologico allettato. 2007. Disponibile al sito: www.siset.org/lineeguida.html (ultimo accesso 03/02/2010)

BIBLIOGRAFIA

27. Johnson MJ et al. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Oncol* 1999; 11:105-110
28. Soto-Cardenas MJ et al. Venous thromboembolism in patients with advanced cancer under palliative care: additional risk factors, primary/secondary prophylaxis and complications observed under normal clinical practice. *Palliative Medicine* 2008;22: 65–968
29. Merminod T, Zulian GB. Venous thromboembolism in cancer patients under palliative care: retrospective study with lessons to the future. *Supportive & Palliative Cancer Care*, 01 March 2008, vol./is. 4/1(9-11), 1824601X
30. Weber C et al. Prophylactic anti-coagulation in cancer palliative care: a prospective randomised study. *Support Care Cancer* 2008;16:847–852
31. Noble SIR et al. Factors influencing hospice thromboprophylaxis policy: a qualitative study. *Palliative Medicine* 2008;22:808–813
32. Leizorovicz A et al. Randomized placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874–9
33. Cohen AT et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332;325-329
34. Wein L et al. Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2007;167(14):1476-1486
35. Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD003747
36. Hull RD et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2006;22(1):31–8
37. Hull RD et al. Extended-duration venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: The EXCLAIM study. XX IstCongress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis 2007 Jul 6-12; Geneva. 2007
38. Samama MM et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *New Engl J Med* 1999;341:793–800
39. Schulman S, Kearon C on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and Standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Scientific and Standardization Committee Communication. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–4
40. Garattini S, Nobili A. Interazioni tra farmaci. Una valutazione della loro rilevanza clinica - Ed. Selecta 2001
41. Drug Interactions Checker (heparin, enoxaparin and fondaparinux) http://www.drugs.com/drug_interactions.php (ultimo accesso 19 ottobre 2009)
42. Warkentin TE et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:340S-380S
43. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007;356:2653-5
44. Lim W et al. Meta-Analysis: Low-Molecular-Weight Heparin and Bleeding in Patients with Severe Renal Insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144:673-684
45. Hirsh J et al. Parenteral Anticoagulants - American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008;133(6suppl):141S-159S
46. Arixtra. EPARs for authorised medicinal products for human use. EMEA. Disponibile al sito: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/arixtra/arixtra.htm> (ultimo accesso 04/02/2010)