NOTA AIFA 101

Prescrizione della terapia anticoagulante orale
nel trattamento domiciliare della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare,
nella prevenzione delle recidive di tromboembolismo venoso e
nella prevenzione primaria del tromboembolismo venoso in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio

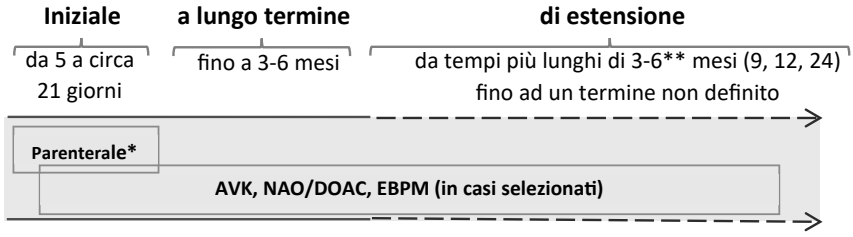
Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA **Anticoagulanti orali inibitori della vitamina K** (AVK) • Warfarin • Acenocumarolo **Inibitori diretti della trombina o del fattore Xa** (NAO/DOAC) • Dabigatran • Apixaban • Edoxaban • Rivaroxaban	La presente Nota AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità a carico del SSN degli anticoagulanti orali nelle indicazioni: 1. trattamento domiciliare della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) e profilassi delle recidive di TEV nell'adulto e nella popolazione pediatrica; 2. prevenzione primaria di episodi tromboembolici venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio. La prescrizione a carico del SSN deve avvenire nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota e per le indicazioni di cui al punto 1. dovrà essere accompagnata dalla compilazione della Scheda di valutazione e prescrizione da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti (vedi allegato 1a e 1b). La scheda di valutazione e prescrizione sarà inizialmente cartacea nelle more della informatizzazione. La nota non definisce il posto in terapia delle eparine non frazionate (ENF) e delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) il cui utilizzo è quasi esclusivamente limitato alla terapia della fase acuta del TEV in particolare nei pazienti ospedalizzati o con maggiore gravità clinica; questi farmaci vengono citati solo marginalmente quando coinvolti nella gestione domiciliare del TEV. **Trattamento domiciliare della TVP e dell'EP e profilassi delle recidive** **PERCORSO DECISIONALE** Come si può vedere dalla Figura 1. i momenti decisionali dell'anticoagulazione necessari per gestire la strategia terapeutica della fase acuta e della fase di prevenzione delle recidive del TEV sono 3: - una FASE INIZIALE - una FASE di LUNGO TERMINE - una eventuale FASE DI ESTENSIONE **Figura 1.** Fasi dell'anticoagulazione nel TEV e possibili scelte farmacologiche (adattato da ref. 24).  * eparina non frazionata (ENF); EBPM, fondaparinux. ** dopo il 6° mese la dose di apixaban e rivaroxaban deve essere opportunamente ridotta. **Criteri generali** **A.** La diagnosi di TEV deve essere oggetto di una attenta valutazione clinica e deve essere **sempre confermata** attraverso esami strumentali per valutarne la sede, l'estensione e la gravità. **B.** La scelta di iniziare una terapia anticoagulante orale non può prescindere da una attenta valutazione delle controindicazioni al trattamento. In gravidanza, nella popolazione pediatrica e quando la terapia anticoagulante è fortemente sconsigliata è raccomandata una gestione specialistica. Nella Tabella 1 vengono elencate le principali condizioni che, dal punto di vista clinico, sconsigliano fortemente l'inizio di una terapia anticoagulante con AVK o NAO/DOAC o impongono una particolare attenzione nel definire il bilancio fra i benefici e i rischi del trattamento. Per la gestione delle terapie anticoagulanti con AVK e NAO/DOAC in corso di procedure chirurgiche o manovre invasive si rimanda all'allegato 3. Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci: https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco.

Tabella 1. *Principali condizioni in cui il trattamento anticoagulante del TEV con AVK o NAO/DOAC è fortemente sconsigliato o da eseguire con particolare attenzione.*

Sconsigliato fortemente	Porre particolare attenzione nel definire il bilancio fra i benefici e i rischi del trattamento
• Emorragia in atto • Diatesi emorragica congenita o acquisita • Gravidanza • Ipersensibilità documentata al farmaco • Recente chirurgia maggiore • Trauma maggiore • Recente stroke (ultimi 3 mesi) • Allattamento (DOAC)	• Recente sanguinamento gastrointestinale recente • Ulcerazione gastrica recente o in corso • Presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento • Dissezione o aneurisma aortico • Epatopatia, cirrosi Child B o C • Recente lesione cerebrale o spinale • Recente intervento chirurgico maggiore recente, specie se a livello cerebrale, spinale od oftalmico • Recente trauma • Recente emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale • Varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori o intracerebrali • Piastrinopenia/piastrinopatia • Ipertensione arteriosa grave/non controllata • Altre condizioni ad elevato rischio di sanguinamento (es. pericardite, endocardite in atto, ecc.)

C. La strategia complessiva (trattamento iniziale, profilassi delle recidive di TEV e durata) deve essere modulata in base alla stratificazione del rischio individuale di ricorrenza del TEV (Tabella 2) e alla quantificazione del rischio emorragico.

Per quanto riguarda quest'ultimo esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti. Lo score ACCP riportato in Tabella 3 può essere uno strumento utile per identificare i principali fattori di rischio emorragico ed i tempi di follow-up, ma non dovrebbe essere vincolante per orientare la decisione clinica. Altri strumenti analoghi disponibili in letteratura sono descritti a seguire nella Tabella 5.

Tabella 2*. Stima del rischio di ricorrenza di TEV a lungo termine (terapia anticoagulante interrotta dopo 3 mesi in pazienti con TVP prossimale) in base alla presenza di fattori di rischio transitori, persistenti o ignoti (modificata da ref. 7, 12).*

Stima del rischio di ricorrenza a lungo termine	**Fattori di rischio per EP/TEV e loro tipologia (presenti in occasione dell'episodio acuto)**	**Esempi di condizioni a rischio**
Basso (<3%/anno)	Fattori importanti transitori associati a un aumento del rischio >10 volte per un evento di TEV (rispetto a paziente senza il fattore di rischio)	• Chirurgia maggiore (anestesia generale >30 minuti) • Immobilità a letto in ospedale per ≥3 giorni a causa di una malattia acuta o dell'esacerbazione di una malattia cronica • Trauma con fratture
Intermedio (3-8%/anno)	Presenza di fattori transitori associati ad un aumento del rischio ≤10 volte per un evento indice di TEV	• Chirurgia minore (anestesia generale <30 min) • Ricovero per malattia acuta in ospedale per <3 giorni • Contraccezione/TOS/fecondazione in vitro • Gravidanza o puerperio • Immobilità a letto a domicilio per ≥3 giorni per malattia acuta • Lesione alla gamba (senza frattura) associata a ridotta mobilità per ≥3 gioni • Viaggi di lunga durata
	Fattori di rischio persistenti non associati a malignità	• Malattie infiammatorie intestinali • Malattie autoimmuni attive
Alto (>8% /anno)	Fattori di rischio maggiori persistenti	• Cancro in fase attiva • Uno o più episodi di TEV in assenza di fattori maggiori transitori • Sindrome da anticorpi antifosfolipidi • Trombofilia ereditaria • Storia familiare di trombosi
	Primo episodio di TVP in assenza di fattori di rischio identificabili	Il rischio di ricorrenza aumenta con il progredire dell'età ed è più alto nei seguenti casi: sesso maschile, TVP prossimale, EP concomitante, rialzo di D-dimero all'interruzione del trattamento.

Tabella 3. *Principali fattori di rischio emorragico dei pazienti con TEV e score di quantificazione del rischio di emorragia maggiore secondo le linee guida ACCP (modificata da ref. 7, 12).*

Fattori di rischio (punti per definire lo score)	- Età > 65 anni (1) - Età > 75 anni (1) - Precedente sanguinamento (1) - Cancro (1) - Cancro metastatico (1) - Insufficienza renale (1) - Insufficienza epatica (1) - Trombocitopenia (1) se grave (<50.000/µl) (2) - Precedente stroke (1) - Diabete (1) - Anemia (1) - Terapia antiaggregante (1) - Scarso controllo della terapia anticoagulante in corso (1) - Comorbidità e ridotta capacità funzionale (1) - Chirurgia recente (1) - Cadute frequenti (1) - Abuso di alcool (1)
Stratificazione del rischio	- Basso: (0) - Intermedio,doppio rispetto al rischio basso: (1) - Alto, 8 volte più alto: (≥2)
Studio originale	Fattori di rischio di sanguinamento definiti attraverso una revisione della letteratura di studi su pazienti con TEV
Popolazione studiata con TEV	Con e senza fattori di rischio per TEV
Anticoagulante	DOAC/AVK
Validazione esterna	Modesta accuratezza.

D. La scelta del farmaco e del regime terapeutico

I farmaci coinvolti nella fase iniziale dell'anticoagulazione sono: le ENF, le EBPM, i NAO/DOAC, gli AVK. La scelta dell'anticoagulante orale da utilizzare nella fase acuta del TEV dipenderà dal quadro clinico e/o dal NAO/DOAC che si intende utilizzare.

I farmaci coinvolti nella fase di lungo termine e/o di estensione sono: i NAO/DOAC, gli AVK e solo marginalmente le EBPM. La scelta dell'anticoagulante da utilizzare in tali fasi dipenderà dal quadro clinico (con particolare riferimento all'eventuale presenza di tumori in fase attiva ad alto rischio di manifestazioni tromboemboliche) e/o dal NAO/DOAC che si intende utilizzare.

Gli AVK e i NAO/DOAC sono farmaci di provata efficacia per il trattamento e la prevenzione delle recidive del TEV nell'adulto e nella popolazione pediatrica e per la prevenzione primaria del TEV in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Numerosi studi ne hanno dimostrato l'efficacia ed un profilo di sicurezza favorevole, se correttamente gestiti in termini di selezione dei pazienti e di follow-up.

In particolare, i NAO/DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi più efficaci, degli AVK nel ridurre il rischio di TEV in questi setting clinici, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica.

Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastro-intestinale rispetto agli AVK.

In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nel trattamento e nella prevenzione del TEV, non è attualmente possibile stabilire la superiorità di un NAO/DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) rispetto all'altro.

Pur considerando che la scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, nel rispetto dei principi etici del codice deontologico a parità di valore clinico delle alternative disponibili la prescrizione dovrà tenere conto dell'uso ottimale delle risorse e, quindi, considerare l'opzione più vantaggiosa per SSN.

Una volta deciso che il bilancio beneficio rischio per iniziare un trattamento con un anticoagulante orale è favorevole, la scelta della strategia da utilizzare potrà essere quella di:

- iniziare con un trattamento parenterale (ENF o EBPM) nella fase INIZIALE dell'anticoagulazione per poi proseguire con un anticoagulante orale (AVK o

NAO/DOAC) per le fasi di LUNGO TERMINE e per l'eventuale fase di ESTENSIONE utilizzando i dosaggi previsti nei rispettivi RCP.

- dabigatran, edoxaban e gli AVK dovranno essere obbligatoriamente assunti successivamente al trattamento con un anticoagulante parenterale somministrato per almeno 5 giorni;

➢ utilizzare un NAO/DOAC o un AVK a partire dalla fase INIZIALE secondo le modalità previste dall'RCP:

- apixaban e rivaroxaban non richiedono un trattamento parenterale nella fase iniziale dell'anticoagulazione, ma in tale fase sono previsti dosaggi più elevati.

Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci: https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco.

La scelta di utilizzare un NAO/DOAC o un AVK dovrebbe essere guidata dalle seguenti considerazioni:

I NAO/DOAC sono generalmente preferibili per i pazienti:

- con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla;
- che assumono farmaci che potrebbero interferire con gli AVK;
- con oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR.

Gli AVK sono generalmente preferibili (mantenendo INR 2-3) per i pazienti:

- con grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 mL/min);
- con sindrome da antifosfolipidi;
- che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC.

I NAO/DOAC e gli AVK non dovrebbero essere utilizzati:

- in gravidanza e allattamento;
- in presenza di grave epatopatia (fare riferimento alle avvertenze presenti negli RCP dei singoli farmaci).

La scelta di utilizzare un NAO/DOAK o un AVK in pazienti con tumori maligni in fase attiva dovrebbe essere fatta caso per caso valutando i benefici e i rischi rispetto alle EBPM. In particolare in presenza di pregressa chirurgia oncologica del tratto digerente (cioè in condizioni in cui il corretto assorbimento non è garantito ed il rischio di sanguinamento è aumentato), di neoplasie del tratto gastro intestinale e genito urinario (aumentato rischio di sanguinamento), di neoplasie cerebrali, di leucemia acuta (condizione clinica non affrontata negli studi clinici), di un quadro clinico instabile (trombocitopenia, nausea/vomito), di possibili interazioni farmacologiche con la terapia antineoplastica, i dati attualmente disponibili depongono per un bilancio beneficio rischio incerto o in alcuni casi sfavorevole per NAO/DOAK e AVK.

E. La durata del trattamento anticoagulante

Lo scopo della terapia anticoagulante è quello di iniziare e completare il trattamento dell'episodio acuto di TEV e successivamente eseguire una profilassi delle recidive.

La scelta della durata del trattamento (per un arco di tempo limitato o in alternativa per un tempo non definito) deve tener conto della causa della TVP/EP, della sua localizzazione ed estensione, dei fattori di rischio di ricorrenza e del rischio emorragico del singolo paziente, coinvolgendolo nel processo decisionale per ottimizzare la terapia e garantire l'aderenza al trattamento.

In generale superata la fase iniziale, variabile da 5 a 21 giorni, si raccomanda di proseguire il trattamento anticoagulante fino al compimento del 3° mese.

Alla visita di controllo a conclusione del 3° mese di trattamento in rapporto al rischio di ricorrenza, al rischio emorragico, alla presenza di una neoplasia maligna in fase attiva, alla compliance del paziente e all'esito degli esami strumentali di controllo, si possono presentare i seguenti scenari clinici:

Assenza di neoplasia in fase attiva

- 1° episodio di TVP prossimale (con o senza EP) a rischio di ricorrenza basso
- TVP distale[#] ad alto rischio di ricorrenza[##]

→ **si raccomanda** la sospensione del trattamento al compimento del 3° mese

[#] Le **TVP distali isolate a basso rischio di ricorrenza** potrebbero essere inizialmente sottoposte a terapia parenterale con EBPM per un periodo di 4-6 settimane eseguendo ecocolordoppler seriati al fine di stabilire se proseguire la terapia con un anticoagulante orale dopo le 6 settimane di EBPM.
[##] I **fattori di rischio di ricorrenza delle TVP distali** sono meno chiaramente definiti di quelli delle TVP prossimali. A titolo esemplificativo si possono ricordare: precedenti episodi di TEV con o senza fattori di rischio identificabili, gravidanza o puerperio, coinvolgimento delle vene poplitee, di >1 vena del polpaccio o di entrambi gli arti, cancro in fase attiva, infiammazione cronica intestinale, trombofilia nota [14].

- TVP prossimale (con o senza EP) a rischio di ricorrenza intermedio e rischio emorragico:

  basso → **considerare** l'estensione del trattamento

  alto → **si raccomanda** la sospensione del trattamento al 3° mese

- TVP prossimale (con o senza EP) a rischio di ricorrenza alto e rischio emorragico:

  basso → **si raccomanda** l'estensione del trattamento

  alto → **considerare** la sospensione del trattamento al 3° mese

Presenza di neoplasia in fase attiva

→ **si raccomanda** di continuare il trattamento scelto per 6 mesi

- Alla visita di controllo a conclusione del 6° mese, in presenza di rischio emorragico:

  basso → **si raccomanda** di continuare il trattamento di estensione per tempi prolungati o fino alla guarigione del tumore

  alto → **si suggerisce** di continuare il trattamento per tempi prolungati o fino alla guarigione del tumore valutando caso per caso

La valutazione periodica del profilo beneficio/rischio e le preferenze del paziente rimangono cruciali per valutare la necessità di proseguire il trattamento con anticoagulanti e/o aggiustarne la dose.

Prevenzione primaria degli episodi di TEV in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio

Gli episodi di TEV sono una complicanza frequente durante e dopo il ricovero nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica e in particolare per la chirurgia dell'anca e del ginocchio. La profilassi primaria anticoagulante, per un periodo variabile di almeno 10-14 giorni (per la chirurgia sostitutiva dell'anca) e fino a 28 - 38 giorni (per la chirurgia elettiva del ginocchio), riduce tale rischio.
Dabigatran, apixaban e rivaroxaban hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile alle EBPM sia nell'artroprotesi totale d'anca che di ginocchio. Stante la durata limitata della terapia raccomandata

	e la gestione principalmente specialistica, la presente Nota AIFA non prevede una scheda di prescrizione dedicata per questa indicazione. **Allegati alla NOTA 101** Allegato 1a. "Scheda di valutazione e prescrizione della fase iniziale e della fase di prevenzione a lungo termine per AVK e NAO/DOAC nel trattamento di TVP – EP e profilassi delle recidive" nell'adulto. Allegato 1b. "Scheda di valutazione e prescrizione della fase di estensione e follow-up per AVK e NAO/DOAC nel trattamento di TVP – EP e profilassi delle recidive" nell'adulto. Allegato 1c. "Scheda di valutazione e prescrizione della fase iniziale e della fase di prevenzione a lungo termine nel trattamento di TVP – EP e profilassi delle recidive" nella popolazione pediatrica. Allegato 2 - Caratteristiche farmacologiche di AVK e NAO/DOAC; - Dosaggi e modalità di somministrazione e follow-up; - Passaggio da AVK a NAO/DOAC; - Passaggio da NAO/DOAC ad AVK; - Avvertenze particolari; - Domande frequenti. Allegato 3 Raccomandazioni pratiche sulla gestione in occasione di procedure diagnostiche/chirurgiche: - in pazienti in trattamento con AVK; - in pazienti in trattamento con NAO/DOAC.

APPROFONDIMENTO ALLA NOTA

Considerazioni generali

Il tromboembolismo venoso (TEV) comprende l'embolia polmonare (EP) e la trombosi venosa profonda (TVP), provocate dalla formazione di coaguli di sangue nelle arterie polmonari e nel sistema venoso profondo e gravate da conseguenze cliniche quali la morte, la sindrome post-flebitica, l'ipertensione polmonare cronica, nonché il rischio di recidiva. Tra le malattie cardiovascolari, l'EP è la terza causa più comune di morte, dopo l'infarto del miocardio e l'ictus [1]. Il tasso di mortalità è di circa il 6% dopo un episodio di TVP e di circa il 12% dopo un episodio di EP ad 1 mese dalla diagnosi [2]. Il TEV è il risultato dell'interazione tra fattori di rischio correlati al paziente (solitamente permanenti) e fattori di rischio correlati alla specifica condizione clinica (solitamente transitori) predisponenti per TEV (Tabella 4). L'identificazione del tipo di fattore di rischio, permanente o temporaneo, è importante per la valutazione del rischio di recidiva (Tabella 2) e, di conseguenza, per ottimizzare il processo decisionale su quanto protrarre la terapia anticoagulante rispetto all'evento acuto, in considerazione anche del rischio di sanguinamento individuale. Il trattamento anticoagulante tempestivo e adeguato infatti contribuisce alla risoluzione dell'evento in fase acuta e a prevenire le recidive tromboemboliche, ma al contempo è gravato dal rischio di sanguinamenti. Pertanto, la terapia deve essere individualizzata a seconda della condizione clinica, delle comorbidità del paziente, della causa sottostante e dei fattori di rischio predisponenti per TEV, bilanciando attentamente i benefici rispetto ai rischi e monitorando attivamente e costantemente i pazienti sottoposti al trattamento. Costituiscono popolazioni a rischio che richiedono particolare attenzione i pazienti oncologici e i bambini nei quali gli episodi di tromboembolismo venoso sono particolarmente infausti. Nei bambini e nei neonati, benché raro, il TEV è associato a condizioni cliniche come il cancro, le cardiopatie congenite, i traumi, lo stato trombofilico e l'impianto di catetere venoso centrale, quest'ultimo di gran lunga il fattore di rischio prevalente soprattutto nei neonati [3, 4, 5, 6].

Tabella 4. *Principali fattori di rischio predisponenti per TEV (modificata da ref. 7, 12).*

Condizioni a rischio per TEV	Rilevanza clinica	Tipologia
Chirurgia maggiore (ortopedica - anca /ginocchio – neurochirurgia)	Importante OR: ≥10 (Rischio di TVP almeno 10 volte superiore)	Transitorio
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, flutter atriale nei 3 mesi precedenti		Transitorio
Trauma maggiore		Transitorio
Infarto cardiaco nei precedenti tre mesi		Transitorio
Pregressa TEV		Transitorio
Lesione del midollo spinale		Persistente
Trombofilia congenita e acquisita		Persistente
Chirurgia Artroscopica del ginocchio	Moderato OR: 2-9 (rischio di TVP da 2 a 9 volte superiore)	Transitorio
Malattie autoimmuni		Persistente
Trasfusioni di sangue		Transitorio
Impianto di catetere venoso centrale		Transitorio
Impianto di cateteri e linee endovenose		Transitorio
Chemioterapia		Transitorio
Insufficienza cardiaca o respiratoria		Persistente
Agenti stimolanti l'eritropoiesi		Transitorio
Uso di contraccettivi/TOS/fecondazione in vitro (con differenze a seconda delle formulazioni)		Transitorio[§]
Post-partum		Transitorio
Infezioni (polmoniti, infezioni urinarie, HIV)		Transitorio
Malattie infiammatorie intestinali		Persistente
Neoplasie in fase attiva (con più alto rischio per le metastatiche)		Persistente
Ictus con deficit motorio		Persistente
Trombosi venosa superficiale		Transitorio
Riposo a letto per oltre 3 giorni, immobilità prolungata (es. lunghi viaggi)	Debole OR: <2 (rischio di TVP meno del doppio)	Transitorio
Età avanzata°		Persistente
Chirurgia laparoscopica		Transitorio
Obesità		Persistente
Gravidanza		Transitorio
Vene varicose		Persistente

TOS, terapia ormonale sostitutiva; [§] il rischio scompare dopo circa un mese dalla sospensione del trattamento; °poiché l'età è una variabile continua rispetto al rischio di TVP non è possibile definire uno specifico ed univoco cut-off.

Gestione del trattamento anticoagulante

Trattamento domiciliare della TVP/EP e prevenzione delle recidive

La terapia del TEV prevede 3 fasi di diversa durata di seguito indicate e illustrate nella Figura 1:
- il trattamento iniziale dei primi 5-21 giorni;
- il trattamento a lungo termine (primario) della durata compresa tra 3 e 6 mesi;
- il trattamento di estensione delle recidive dopo la fase primaria di 3-6 mesi.

Una varietà di opzioni terapeutiche è attualmente disponibile per la fase iniziale e per le successive fasi di trattamento anticoagulante, la cui scelta da parte del clinico va adattata alla condizione clinica e alle caratteristiche individuali del paziente.

Trattamento anticoagulante iniziale

EMBOLIA POLMONARE

La gestione terapeutica indicata dalle linee guida [7, 8] dell'EP in fase iniziale tiene conto della stratificazione del rischio clinico e della stabilità emodinamica nelle prime ore dall'evento, elementi in base al quale gestire il paziente modulandone anche la terapia anticoagulante. Alla luce della complessità clinica dei pazienti con instabilità emodinamica, la gestione è da considerarsi specialistica e di ambito ospedaliero in fase acuta. Diversamente, la gestione dei pazienti stabili e senza compromissione delle funzioni vitali in fase post-acuta può essere attuata dall'assistenza primaria, cui la presente Nota è indirizzata.

In particolare, alla luce dei dati di farmacocinetica degli anticoagulanti ad azione diretta (DOAC) [9], è possibile ottenere un effetto anticoagulante altrettanto rapido che somministrando eparina a basso peso molecolare (EBPM). Gli studi clinici randomizzati al riguardo hanno infatti dimostrato un'efficacia non inferiore della terapia anticoagulante orale rispetto a quella parenterale utilizzando dosi più elevate di apixaban per i primi 7 giorni o di rivaroxaban per le prime 3 settimane dall'evento acuto [9, 10]. Tale approccio terapeutico non è applicabile a dabigatran e edoxaban, che diversamente devono essere iniziati dopo almeno 5 giorni di EBPM sottocute a dosi terapeutiche [8]. L'utilizzo di un NAO/DOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban o rivaroxaban) rappresenta quindi una ulteriore opportunità terapeutica; tali farmaci sono preferenzialmente raccomandati rispetto agli antagonisti della vitamina K (VKA) [7, 8, 11] con l'eccezione dei pazienti con insufficienza renale severa, durante la gravidanza e l'allattamento e dei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi. In caso il paziente non sia eleggibile a un DOAC, è raccomandato che il trattamento con AVK sia embricato con un anticoagulante a somministrazione parenterale per almeno 5-7 giorni, fino al raggiungimento di INR target di 2.5 (range 2.0-3.0).

TROMBOSI VENOSA PROFONDA

La terapia anticoagulante della trombosi venosa profonda è raccomandata solo a seguito di diagnosi certa confermata mediante ecocolordoppler. La terapia iniziale si differenzia a seconda della localizzazione, agli arti inferiori prossimale o distale/isolata, agli arti superiori, a livello del circolo venoso cerebrale o splancnico [12]. Secondo la *Consensus* europea in assenza di controindicazioni nei pazienti con TVP degli arti superiori e/o inferiori i NAO/DOAC dovrebbero essere preferiti agli AVK [13]. I pazienti con trombosi venosa profonda distale isolata degli arti inferiori con alto rischio di ricorrenza (Tabella 2), dovrebbero essere trattati come per TVP prossimale, diversamente quelli con basso rischio di ricorrenza dovrebbero essere sottoposti a terapia parenterale con EBPM per un periodo di 4-6 settimane [8, 12, 14]. Rispetto a questo scenario clinico esiste un disaccordo fra le linee guida; le linee guida CHEST, ad esempio, raccomandano il controllo ecografico seriale anziché la terapia anticoagulante, suggerendo di iniziarla eventualmente in caso di estensione confinata al distretto distale, ma raccomandandola in caso di estensione al circolo venoso prossimale [8, 11].

Le EBPM sono da preferire rispetto ai NAO/DOAC per il trattamento iniziale nei pazienti oncologici, con situazioni cliniche instabili, come bassa conta piastrinica, nausea, vomito e a rischio di interazioni farmacologiche con la terapia antitumorale, così come nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico oncologico che coinvolge il tratto gastrointestinale superiore [12].

Trattamento anticoagulante a lungo termine e di estensione

Lo scopo della terapia anticoagulante è completare il trattamento dell'episodio acuto e prevenire le recidive di TEV in termini di nuovi episodi di EP e/o TVP, adattando la gestione clinica e terapeutica alle caratteristiche individuali di ciascun paziente. Il trattamento anticoagulante orale prolungato oltre il 3° mese, tuttavia, pur riducendo il rischio di ricorrenza, è gravato da un aumentato rischio di sanguinamento che ne compensa variabilmente il beneficio. Nella pratica clinica risulta pertanto indispensabile selezionare al meglio gli individui eleggibili alla terapia anticoagulante di estensione in considerazione dei fattori di rischio individuali di recidiva e dei fattori di rischio emorragico, coinvolgendo il paziente nel processo decisionale per ottimizzare la terapia e garantire l'aderenza al trattamento. A tal proposito, i pazienti oncologici costituiscono una popolazione di particolare attenzione clinica come è di seguito specificato [15].

EMBOLIA POLMONARE

La maggior parte degli studi randomizzati incentrati sulla terapia anticoagulante a lungo termine ha incluso pazienti con TVP, con o senza EP. Tra di essi solo due studi randomizzati si sono focalizzati specificamente su pazienti con EP [16, 17]. Gli studi clinici di riferimento hanno valutato inoltre diverse durate di trattamento anticoagulante [16, 17, 18, 19, 20]. Nell'insieme, le evidenze disponibili hanno confermato l'efficacia e la sicurezza della terapia anticoagulante, contribuendo alla raccomandazione che tutti i pazienti con EP dovrebbero ricevere il trattamento a lungo termine per un periodo di almeno 3 mesi e quando il rischio emorragico lo consente di 6 mesi. La letteratura scientifica inoltre ha evidenziato che, alla sospensione del trattamento anticoagulante, il rischio di recidiva di eventi tromboembolici, come EP e/o TVP, risulta simile sia per una durata di terapia di 3-6 mesi che per trattamenti più prolungati di oltre 12 mesi [7].

a) Sintesi delle raccomandazioni per il regime e la durata della terapia in pazienti senza cancro

L'anticoagulazione terapeutica per almeno 3 mesi è raccomandata per tutti i pazienti con EP [7, 8, 21]. Per i pazienti con un primo episodio di EP/TEV secondario ad un importante fattore di rischio transitorio, si raccomanda l'interruzione della terapia anticoagulante orale dopo 3 mesi [7, 8, 16, 22, 23]. Le società americane ACCP e ASH raccomandano per il trattamento primario di pazienti con un episodio di TVP e/o EP, se provocato da un fattore di rischio transitorio o anche non provocato da fattori di rischio, un ciclo anticoagulante più breve di 3-6 mesi rispetto a un ciclo anticoagulante di 6-12 mesi [24, 25]. Il trattamento anticoagulante orale di durata indefinita è raccomandato per i pazienti che presentano TEV ricorrente (con almeno un precedente episodio di EP o TVP) non correlato a un fattore di rischio maggiore transitorio o reversibile [7, 8, 26]. Il trattamento anticoagulante orale con AVK per un periodo indefinito è raccomandato per i pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi [7, 8, 11, 27]. L'anticoagulazione orale prolungata di durata indefinita deve essere presa in considerazione per i pazienti con un primo episodio di EP e nessun fattore di rischio identificabile e rimovibile [7, 8, 16, 17, 21, 28-30], o con un fattore di rischio persistente diverso dalla sindrome da anticorpi antifosfolipidi [7, 8, 16, 29, 30]. L'anticoagulazione orale di estensione di durata indefinita può essere preso in considerazione anche per i pazienti con un primo episodio di EP associato a un fattore di rischio transitorio o reversibile minore [7, 8, 16, 17, 29]. Se dopo un episodio di EP in un paziente non oncologico si decide di prolungare la terapia anticoagulante orale, dopo 6 mesi di terapia anticoagulante deve essere presa in considerazione una dose ridotta dei NAO (apixaban 2,5 mg due volte al giorno o rivaroxaban 10 mg una volta al giorno) [7, 8, 9, 29, 30]. Nei pazienti che ricevono una terapia anticoagulante di estensione, si raccomanda di rivalutare a intervalli regolari la tollerabilità al trattamento e l'aderenza ai farmaci, la funzionalità epatica e renale e di rivalutare il rischio di sanguinamento ed il rapporto beneficio/rischio [11, 31].

b) Sintesi delle raccomandazioni per il regime e la durata della terapia in pazienti con cancro

Per i pazienti con EP e cancro in fase attiva, per i primi 6 mesi deve essere presa in considerazione EBPM sottocutanea adattata al peso rispetto all'uso degli AVK [7, 11, 32-35]. Edoxaban deve essere considerato un'alternativa a EBPM sottocutanea adattata al peso in particolare nei pazienti senza cancro gastrointestinale [7, 36]. Rivaroxaban deve essere considerato un'alternativa a EBPM sottocutanea adattata al peso in particolare nei pazienti senza cancro gastrointestinale [7, 37]. Per i pazienti con EP e cancro, deve essere presa in considerazione una terapia anticoagulante di estensione per un periodo indefinito o fino alla guarigione del cancro [7, 38]. Più recentemente le linee guida CHEST raccomandano in questo setting di preferire i NAO/DOAC (apixaban, edoxaban e rivaroxaban) a EBPM [8]. Nei pazienti con cancro, deve essere presa in considerazione la gestione dell'EP incidentale allo stesso modo dell'EP sintomatica, se coinvolge rami segmentari o più prossimali, più vasi subsegmentali o un singolo vaso subsegmentale in associazione con TVP provata [7, 39, 40].

TROMBOSI VENOSA PROFONDA

Sostanzialmente il trattamento anticoagulante dei pazienti con TVP rispecchia le indicazioni già elencate per il trattamento dell'EP, anche se, la diversa entità nosologica e le più recenti evidenze della letteratura scientifica rispetto all'EP hanno generato specifiche raccomandazioni [7, 12]. Quando si opta per una terapia anticoagulante di estensione parimenti che nel trattamento della EP, dovrebbe essere definito il beneficio/rischio individuale per tutti i pazienti con TVP, tenendo conto anche delle preferenze, dell'aderenza, dell'impatto delle complicanze a lungo termine e delle recidive (Tabella 2 e 3) [7, 11, 12].

a) Sintesi delle raccomandazioni per regime e durata della terapia in pazienti senza cancro

I pazienti con TVP prossimale devono essere trattati per almeno 3 mesi dall'evento acuto [11, 12]. In assenza di controindicazioni, i NAO/DOAC dovrebbero essere preferiti come terapia anticoagulante a lungo termine nei pazienti non oncologici, (ad eccezione dei pazienti con sindrome da antifosfolipidi nei quali è raccomandata la terapia con AVK) [11, 12], nei pazienti con oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio di INR o che assumono farmaci che potrebbero interferire con gli AVK. Nei pazienti a basso rischio di recidiva, dovrebbe essere considerata l'interruzione della terapia anticoagulante dopo 3 mesi di trattamento [12]. Nei pazienti a rischio intermedio di recidiva, dovrebbe essere presa in considerazione l'estensione della terapia anticoagulante, a condizione che il rischio di sanguinamento sia basso. Attualmente, apixaban e rivaroxaban a dose ridotta hanno mostrato di indurre un beneficio nel trattamento di estensione nei pazienti a rischio intermedio di recidiva [11, 12]. Nei pazienti ad alto rischio la terapia anticoagulante dovrebbe essere proseguita, a condizione che il rischio di sanguinamento sia basso [11, 12].

b) Sintesi delle raccomandazioni per regime e durata dell'anticoagulazione in pazienti con cancro

Le EBPM sono raccomandate rispetto agli AVK per il trattamento a lungo termine [11, 12]. In assenza di controindicazioni, gli anticoagulanti orali possono essere considerati nei pazienti con cancro in fase attiva dopo 6 mesi di trattamento con anticoagulante parenterale [12]. In particolare, edoxaban e rivaroxaban possono essere considerati un'alternativa a EBPM per il trattamento di estensione in pazienti senza carcinoma gastrointestinale o uroteliale, prestando particolare attenzione alle potenziali interazioni farmacologiche con la terapia antitumorale [12, 41, 42]. Apixaban può essere considerato un'alternativa alle EBPM per il trattamento di estensione in pazienti senza carcinoma cerebrale primario o metastatico o leucemia acuta, anche in questo caso prestando particolare attenzione alle potenziali interazioni farmacologiche con la terapia antitumorale [12, 43-45]. Le EBPM sono generalmente da preferire rispetto ai NAO/DOAC per il trattamento a lungo termine nei pazienti oncologici [11], con situazioni cliniche instabili, come bassa conta piastrinica, nausea, vomito e a rischio di interazioni farmacologiche con la terapia antitumorale, così come nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico che coinvolge il tratto gastrointestinale superiore [12]. Nei pazienti con trombosi venosa splancnica, in caso di cirrosi, tumori solidi o ad alto rischio di sanguinamento le EBPM somministrate in fase acuta dovrebbero essere preferite anche nel trattamento a lungo termine e nella eventuale fase di estensione.

Bilancio fra il rischio di recidiva tromboemboembolica e il rischio emorragico

Il rischio di recidiva di TEV dopo l'interruzione del trattamento è correlato alle caratteristiche dell'evento indice di EP o TEV. In particolare, il tasso di recidiva a seguito di un primo episodio di EP all'interruzione del trattamento anticoagulante è del 2,5% per anno se l'evento indice è associato a fattori di rischio transitori. Osservazioni simili sono state confermate anche in studi prospettici di pazienti con un primo episodio di TVP [7, 12]. L'incidenza di TEV ricorrente non è influenzata dalla manifestazione clinica del primo evento, risultando simile sia dopo EP sia dopo TVP prossimale. Tuttavia, nei pazienti che hanno avuto una EP, il TEV ricorre più frequentemente come EP, mentre nei pazienti che hanno avuto una TVP, tende a ripresentarsi più frequentemente come TVP [46]. Il tasso di mortalità per TEV ricorrente nei pazienti che hanno avuto in precedenza un episodio di EP è doppio rispetto a quello dei pazienti che hanno avuto come primo evento una TVP [20, 47, 48].

In base al rischio di recidiva di TEV quando la terapia anticoagulante viene interrotta dopo 3 mesi i pazienti possono essere stratificati nei seguenti gruppi [7, 12, 49]:

1. pazienti nei quali un importante fattore di rischio transitorio/reversibile (più comunemente interventi chirurgici maggiori o traumi), può essere identificato come responsabile dell'episodio acuto;
2. pazienti nei quali l'episodio indice si è verificato in presenza di un fattore di rischio transitorio/reversibile di grado moderato o debole, o se persistente da un fattore di rischio non associato a malignità per trombosi. Ciò rende maggiore il rischio di ricorrenza;
3. pazienti con uno o più precedenti episodi di TEV in assenza di fattori maggiori transitori/reversibili e pazienti con una condizione protrombotica persistente maggiore come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi;
4. pazienti in cui l'episodio indice si è verificato in assenza di qualsiasi fattore di rischio identificabile;
5. pazienti con cancro attivo.

Nella Tabella 2 sono riportati alcuni esempi di fattori di rischio transitori e persistenti per TEV, classificati in base al rischio di recidiva a lungo termine. Tra di essi si sottolinea che il cancro in fase attiva è un importante fattore di rischio per la recidiva di TEV, ma anche per il sanguinamento durante il trattamento anticoagulante [50]. In aggiunta ai fattori elencati, i pazienti portatori di alcune forme di trombofilia ereditaria, quali il deficit confermato di antitrombina III, proteina C o proteina S, e la condizione di omozigosi per il fattore V Leiden e per la mutazione G20210A della protrombina, sono eleggibili al trattamento anticoagulante a tempo indeterminato dopo un primo episodio di EP verificatosi in assenza di un importante fattore di rischio reversibile [7, 12, 49].

In merito al rischio emorragico, una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati su pazienti con TEV in terapia anticoagulante di durata compresa tra 3 e 12 mesi, ha dimostrato che i NAO/DOAC determinano globalmente una riduzione del rischio relativo di sanguinamenti maggiori rispetto ai AVK del 40% (1,08% verso 1,73% rispettivamente, RR 0,63, IC 95% 0,51-0,77) [51]. Tra i fattori di rischio di sanguinamento vanno considerati l'età avanzata (in particolare >75 anni), la storia di pregresso sanguinamento se non associato ad una causa reversibile o trattabile, l'anemia, il cancro attivo, un pregresso ictus emorragico o ischemico, la malattia renale cronica, la malattia epatica cronica, la concomitante terapia antipiastrinica o con farmaci antinfiammatori non steroidei, gli stati di grave malattia acuta o cronica, lo scarso controllo della terapia anticoagulante.

Il rischio complessivo di sanguinamento del paziente deve essere pesato dopo aver quantificato i fattori di rischio individuali elencati e anche con l'aiuto di scale di stima del rischio già all'inizio del trattamento, e rivalutando periodicamente il paziente. I fattori di rischio di sanguinamento modificabili, se riscontrati, dovrebbero essere rimossi. Inoltre, la rivalutazione periodica, ad esempio una volta l'anno nei pazienti a basso rischio di sanguinamento e ogni 3 o 6 mesi nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento, è mandatoria per stabilire la durata, il regime e la dose del trattamento anticoagulante.

Oltre alla scala ACCP descritta in Tabella 3, per completezza si riportano nella Tabella 5 ulteriori e analoghi strumenti. Si sottolinea che, benché tali strumenti non siano completamente sovrapponibili per tipo e numero

dei fattori di rischio emorragico individuati, in quanto derivanti da studi diversi per disegno, popolazione e durata di trattamento, è comunque utile considerarli come supporto alla gestione terapeutica individuale.

Tabella 5. *Principali fattori di rischio emorragico dei pazienti con TEV e score di quantificazione del rischio di sanguinamento secondo diverse scale disponibili in letteratura (modificata da ref. 7, 12, 25).*

Scala	VTE-BLEED	ACCP	RIETE	HAS-BLED
Fattore di rischio (punti)	- Cancro in fase attiva (2) - Ipertensione arteriosa non controllata nei maschi (>140 mmHg) (1) - Anemia (1.5) (Hb <13 g/dl negli uomini, <12 g/dl nelle donne) - Storia di sanguinamenti (MS o SnMCR) (1.5) - Età ≥60 anni (1.5) - Disfunzione renale (VFG< 60 ml/min) (1.5)	- Età > 65 anni (1) - Età > 75 anni (1) - Precedente sanguinamento (1) - Cancro (1) - Cancro metastatico (1) Insufficienza renale (1) - Insufficienza epatica (1) - Trombocitopenia (1) se severa (2) - Precedente stroke (1) - Diabete (1) - Anemia (1) - Terapia antiaggregante (1) - Scarso controllo della terapia anticoagulante (1) - Comorbidità e ridotta capacità funzionale (1) - Chirurgia recente (1) - Cadute frequenti (1) - Abuso di alcool (1)	- Età > 75 anni (1) - Sanguinamento recente (2) - Cancro (1) - Creatinina >1.2 mg/dl (1.5) - Anemia (1.5) (Hb <13 g/dl negli uomini, <12 g/dl nelle donne) - EP al basale (1)	- Ipertensione arteriosa non controllata (>160 mm Hg) (1) - Funzione renale alterata (1) - Funzione epatica alterata (1) - Ictus (1) - Storia di sanguinamento (1) - INR instabile (1) - Età > 65 anni (1) - Abuso di droghe (1) - Abuso di alcool (1)
Stratificazione del rischio	- Basso (<2) - Alto (≥2)	- Basso (0) - Intermedio (1) doppio rispetto al rischio basso - Alto (≥2) 8 volte più alto	- Basso (0) - Intermedio (1-4) - Alto (>4)	- Basso (0) - Intermedio (1-2) - Alto (≥3)
Studio originale	Analisi post-hoc di due RCT	Fattori di rischio di sanguinamento definiti attraverso revisione della letteratura di studi su pazienti con TEV	Studi prospettici su pazienti con TEV	Sub-analisi di uno studio di coorte prospettico in pazienti con fibrillazione atriale
Popolazione con TEV studiata	Con e senza fattori di rischio per TEV			
Tipo di sanguinamento	MB/CRNMB	MB	MB	MB
Anticoagulante	DOAC/AVK	DOAC/AVK	EBPM/AVK	DOAC/AVK
Validazione esterna	Validazione in post hoc analisi di RCT e di coorti prospettiche. Non applicabile ai pazienti con cancro.	Modesta accuratezza.	Modesta accuratezza. Nessun dato su pazienti trattati con DOAC.	

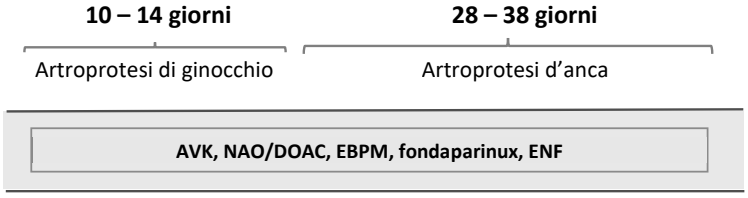
MB, major bleeding; CRNMB, clinically relevant nonmajor bleeding.

Prevenzione primaria del TEV in adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio

Il TEV è una complicanza frequente durante e dopo il ricovero sia per i pazienti ospedalizzati in ambiente medico che chirurgico. In particolare, i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica hanno un più alto rischio rispetto a tutti gli altri ospedalizzati [52]. La profilassi primaria anticoagulante riduce tale rischio e quello di complicanze [53]. Numerose linee guida internazionali condividono sostanzialmente le stesse raccomandazioni riguardo la profilassi nei pazienti sottoposti ad artroprotesi di anca e di ginocchio. In particolare, le linee guida ACCP forniscono un indirizzo dettagliato soprattutto per quanto riguarda la profilassi farmacologica. Esse raccomandano con la stessa forza eparina non frazionata (ENF), EBPM, fondaparinux, AVK e NOA/DOAC. Tuttavia, le EBPM sono indicate come il trattamento ottimale e sostanzialmente di preferenza rispetto alle altre alternative farmacologiche [53]. Gli studi clinici hanno dimostrato che rivaroxaban ha una efficacia sovrapponibile a EBPM sia nell'artroprotesi totale d'anca che di ginocchio [54-57]. Risultati analoghi sono stati mostrati in studi che hanno riguardato apixaban e dabigatran nello stesso contesto clinico [58-62].

In merito alla durata del trattamento (Figura 2), può essere considerato un periodo variabile di almeno 10-14 giorni per la chirurgia sostitutiva dell'anca e fino a 28-38 giorni per la chirurgia sostitutiva del ginocchio, con modeste oscillazioni in considerazione dell'anticoagulante prescritto, della ripresa funzionale dell'arto, della durata dell'immobilità del paziente e dell'autonomia di marcia [53, 63].

Figura. 2 *Possibili scelte farmacologiche e durata del trattamento profilattico nei pazienti sottoposti ad artroprotesi d'anca e ginocchio (adattato da ref. 11).*



ENF, eparina non frazionata; EBPM, eparine a basso peso molecolare.

Bibliografia

1. Goldhaber SZ, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet 2012; 379:1835-46.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003;107(23 Suppl 1): I4-8.
3. Klaassen IL, et al. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. Blood 2015; 125:1073-7.
4. van Ommen CH, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr 2001; 139:676-81.
5. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. Thromb Res 2006; 118:3-12.
6. Andrew M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood 1994; 83:1251-7.
7. Konstantinides SV, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020 Jan 21;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
8. Stevens SM, et al. Executive Summary Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2021; 160(6):2247-2259
9. Steffel J, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018;39: 13301393.
10. Buller HR, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287-1297.
11. Renner E, et al. Antithrombotic Management of Venous Thromboembolism: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2020 Nov 3;76(18):2142-2154. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.070.
12. Mazzolai L, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. European Journal of Preventive Cardiology (2022) 29, 1248–1263
13. Mazzolai L, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J 2018; 39:4208–4218.
14. Palareti G. How I treat isolated distal deep vein thrombosis (IDDVT). Blood. 2014 123: 1802-1809. doi:10.1182/blood-2013-10-512616.15. Falanga A. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Annals of Oncology. 2023 34(5):452-467. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014.
16. Couturaud F, et al. PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. JAMA 2015; 314:31-40.
17. Agnelli G, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Ann Intern Med 2003; 139:19-25.
18. Campbell IA, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ 2007; 334:674.
19. Kearon C, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med 1999; 340:901-907; Erratum N Engl J Med 1999; 341:298.
20. Schulman S, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med 1995; 332:1661-1665
21. Boutitie F, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. BMJ 2011; 342: d3036.
22. Baglin T, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet 2003; 362:523-526.
23. Iorio A, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. Arch Intern Med 2010; 170:1710-1716.
24. Ortel TL, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.

25. Kearon C, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2016; 149(2):315-352.
26. Schulman S, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med 1997; 336:393-398.
27. Schulman S, et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. Am J Med 1998; 104:332-338.
28. Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499-2510.
29. Weitz JI, et al. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2017; 376:1211-1222.
30. Agnelli G, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 368:699-708.
31. Steffel J, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; 39:1330-1393.
32. Lee AY, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2015; 314:677-686.
33. Deitcher SR, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost 2006; 12:389-396.
34. Lee AY, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349:146-153.
35. Meyer G, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med 2002; 162:1729-1735.
36. Raskob GE, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med 2018; 378:615-624.
37. Young AM, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018; 36:2017-2023.
38. Napolitano M, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. J Clin Oncol 2014; 32:3607-3612.
39. den Exter PL, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. J Clin Oncol 2011; 29:2405-2409.
40. Dentali F, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. Thromb Res 2010; 125:518-522.
41. Raskob GE, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med 2018; 378:615–624. 15.
42. Young AM, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018; 36:2017–2023. 16.
43. McBane RD 2nd, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. J Thromb Haemost 2020; 18:411–421. 17.
44. Agnelli G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. N Engl J Med 2020;382: 1599–1607. 18.
45. Ageno W, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. Thromb Haemost 2021; 121:616–624.
46. Murin S, et al. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Thromb Haemost 2002; 88:407-414.
47. Carrier M, et al. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann Intern Med 2010; 152:578-589.
48. Douketis JD, et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. Ann Intern Med 2007; 147:766-774.
49. Kearon C, et al. Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost 2016; 14:14801483.
50. Hutten BA, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. J Clin Oncol 2000; 18:3078-3083.
51. Kakkos SK, et al. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. Eur J Vasc Endovasc Surg 2014; 48:565-575.
52. Cohen AT, et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008;2;371: 387-394.
53. Falck-Ytter Y, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141: e278S-e325S.
54. Eriksson BI, et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358:2765-2775.
55. Kakkar AK, et al. RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372:31-39.
56. Lassen MR, et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358:2776-2786.

57. Turpie AG, et al. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. Lancet 2009; 373:1673-1680.
58. Eriksson BI, et al.; BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. J Thromb Haemost 2005; 3:103-111.
59. Eriksson BI, et al.; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007; 5:2178-2185.
60. Lassen MR, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Engl J Med 2009;361: 594-604.
61. Lassen MR, et al.; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet 2010; 375:807-815.
62. Lassen MR, et al.; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med 2010; 363:2487-2498.
63. Halvorsen S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. European Heart Journal (2022) 43, 3826–3924.