


	Regione Lazio Asl Roma I AREA DIREZIONE OSPEDALIERA Direttore Dott.ssa P. Chierchini		
	<b>PERCORSO AMBULATORIALE POST-EMBOLIA POLMONARE</b>		Rev. 0 del 02/09/2021
			Pag. 1 di 25 0 ADO PRO 17

## INDICE

1. INTRODUZIONE.....	2
2. SCOPO E OBIETTIVI .....	3
3. CAMPO DI APPLICAZIONE.....	4
4. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI .....	4
5. PERCORSO.....	5
6. INDICAZIONE A SCREENING PER LA TROMBOFILIA, TEST GENETICI E SCREENING PER NEOPLASIA OCCULTA. ....	15
7. BIBLIOGRAFIA.....	17
8. ALLEGATI.....	18

REVISIONE	DATA	REDATTO	VERIFICATO	APPROVATO
0 (emissione)	02/09/2021	GdL	 UOC SQRM Direttore Dott.ssa M. Quintili	 Area Direzione Ospedaliera Direttore Dott.ssa P. Chierchini  Data <u>6/09/2021</u>

## Gruppo di lavoro

Dr Paola Coletta	UOC Medicina Interna)
Dr Antonella Velardi	(UOC Medicina Interna)
CPSI Tiziana Di Giacomo	(UOC Cardiologia)
Dr Marco Renzi	(UOC Cardiologia)
Dr Roberto Ricci	(UOC Cardiologia)
Dr Angela Beatrice Scardovi	(UOC Cardiologia)
Dr Giambattista Cardarelli	(PS e Medicina d'Urgenza)
Dr Maria Paola Saggese	(PS e Medicina d'Urgenza)
Risk Management	

Si ringrazia il Responsabile della Qualità della UOC Cardiologia Santo Spirito, Dr Mario Costanzo, per il contributo alla revisione del testo

## I. INTRODUZIONE

La embolia polmonare (EP) è la terza sindrome cardiovascolare acuta per frequenza, dopo l'infarto del miocardio e l'ictus, con un'incidenza annua di 100–200 casi per 100 000 abitanti, le cui sequele costituiscono un problema rilevante in molti pazienti dopo la dimissione. L'incidenza del tromboembolismo venoso (TEV) è di quasi otto volte superiore negli individui di età > 80 anni rispetto alla quinta decade di vita. Oltre il 60% degli eventi di TEV colpisce soggetti di età >65 anni con una mortalità e una morbilità TEV-correlata più elevata rispetto a fasce di età inferiore.

Oltre il 30% dei soggetti con EP muore improvvisamente o entro poche ore dall'evento acuto, prima che si possa avviare la terapia. Una fascia di pazienti (stimata oltre il 20%), specie se non riconosciuti e non trattati con terapia anticoagulante nella fase acuta, può evolvere in una forma cronica e disabilitante (malattia tromboembolica cronica) oppure nella ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) la cui incidenza è molto variabile (1-3,8%) in quanto spesso non diagnosticata o rilevata in sede autoptica. Una quota rilevante di pazienti con ipertensione polmonare riconosce come causa una pregressa EP, spesso misconosciuta: la CTEPH (tipo IV della classificazione internazionale) deve essere la prima causa ad essere considerata nel work-up diagnostico di un soggetto con ipertensione polmonare.

I più importanti fattori di rischio per TEV sono rappresentati da: interventi di chirurgia maggiore, gravi traumi, immobilità, paresi o plegia, cancro, pregressi episodi di TEV, età avanzata, obesità, gravidanza e puerperio, patologie internistiche come ictus, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, malattie infiammatorie intestinali, sindrome nefrosica, malattie mieloproliferative, sepsi, insufficienza respiratoria, presenza di accessi venosi centrali, uso di alcuni farmaci come gli stimolatori dell'eritropoiesi, i chemioterapici e le terapie ormonali, stati trombofilici (congeniti o acquisiti), malattie autoimmuni. Molti pazienti che manifestano TEV presentano contemporaneamente più fattori di rischio.

Dopo l'EP acuta i pazienti devono quindi essere inseriti in un percorso strutturato e multidisciplinare di follow up (FU) con l'obiettivo di individuare tempestivamente possibili segni di recidiva di TEV, la presenza di una malattia neoplastica, possibili complicanze emorragiche dell'anticoagulazione, l'emergere di una malattia autoimmune, inquadrare correttamente una dispnea persistente o di nuova insorgenza o una limitazione della CF. L'approfondimento diagnostico può essere utile per escludere una CTEPH o una malattia tromboembolica cronica nei soggetti con limitazione o riduzione della capacità funzionale (CF).

Altro aspetto di cui tener conto durante il FU, quando non si tratti di casi di EP acuta provocata da un fattore di rischio maggiore transitorio/reversibile, è il rischio per tutta la vita di recidiva di TEV dopo un primo episodio di EP.

Allo scopo di gestire correttamente in un percorso condiviso gli esiti attuali o possibili della EP è stato codificato un rapporto di collaborazione tra la Medicina Interna, la Medicina d'Urgenza e la Cardiologia, coinvolgendo, a seconda dei casi, altri specialisti (chirurgo vascolare, radiologo, nutrizionista, endocrinologo, oncologo, ematologo, ecc.).

Le raccomandazioni formulate nel documento si riferiscono sia al percorso intraospedaliero ambulatoriale dei pazienti dimessi dopo un episodio di EP sia alla presa in carico da parte dell'ambulatorio dedicato di pazienti con ipertensione polmonare esito di un pregresso episodio di EP misconosciuto.

## 2. SCOPO E OBIETTIVI

Scopo del documento è definire il percorso multidisciplinare del paziente ambulatoriale dopo un episodio di embolia polmonare EP acuta e costituisce l'aggiornamento di quello delineato nel 2014 e rivisto nel 2017. È il frutto della collaborazione tra la Cardiologia, la Medicina Interna e la Medicina d'urgenza. In esso si tiene conto dei suggerimenti contenuti nelle ultime Linee Guida (LLGG) della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2019, dove per la prima volta compare una sezione dedicata al follow-up (FU).

L'obiettivo del documento è quello di supportare le decisioni tenendo conto delle seguenti criticità:

1. Elevata incidenza di complicazioni e di recidiva di EP/TEV in caso di non corretta gestione diagnostico-terapeutica e di errata stratificazione del rischio.
2. Incidenza non trascurabile di sviluppo di CTEPH. Tale patologia se individuata precocemente, prima che il danno ventricolare destro (VD) e lo scompenso diventino irreversibili, può essere corretta chirurgicamente o con angioplastica dei vasi periferici polmonari oppure, se queste opzioni non sono praticabili, trattata con farmaci che migliorano la qualità della vita e la CF.
3. Necessità di uniformare il comportamento dei medici che ruotano negli ambulatori (ospedaliero e territoriale).
4. Possibilità di prendere in carico da parte dell'ambulatorio ospedaliero nella prima fase d'inquadramento diagnostico e stratificazione prognostica, pazienti reduci da una EP provenienti dal territorio [inviati da cardiologi, medici di medicina generale (MMG), angiologi, internisti della ASL ROMA I] per offrire loro un percorso successivo adeguato.
5. Necessità di ottimizzare le risorse intraospedaliere, evitare gli sprechi e contenere i costi usando protocolli diagnostico-terapeutici condivisi in accordo con le LLGG ESC adattati alla realtà locale.
6. Necessità di personalizzare l'uso dei vari farmaci antitrombotici (eparine a basso peso molecolare, eparina calcica, farmaci anticoagulanti orali di vecchia e nuova generazione, fondaparinux) e la durata della terapia in relazione al bilancio rischio tromboembolico/rischio emorragico e alla compliance del singolo paziente.

### 3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento coinvolge e si applica presso:

AMBULATORIO DEDICATO UOC CARDIOLOGIA P.O. Santo Spirito

CENTRO PER LA SORVEGLIANZA DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE P.O. S. Spirito

UOC MEDICINA INTERNA P.O. Santo Spirito

UOC PS E MEDICINA D'URGENZA P.O. Santo Spirito

CARDIOLOGIA TERRITORIALE

DISTRETTI 1,2,3

### 4. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

ACA anticorpi anticardiolipina	ACCP American College of Clinical Pharmacy
AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica	Amb. TAO Centro per la sorveglianza della terapia anticoagulante
APC-resistance resistenza alla Proteina C attivata	ASA acido acetilsalicilico
AVK antagonisti della vitamina K	BMI body mass index
BNP peptide natriuretico di tipo B	CF capacità funzionale
CPET test cardiopolmonare	CTEPH ipertensione polmonare cronica tromboembolica
DOAC / NOAC anticoagulanti diretti non vitamina K antagonisti	eGFR stima calcolata della velocità di filtrazione glomerulare
DH day-hospital	EP embolia polmonare EHRA European Heart Rhythm Association
ESC Società Europea di Cardiologia	FA fibrillazione atriale
FR fattori di rischio	FU follow up
IP / HP ipertensione polmonare	LAC Lupus AntiCoagulant
LD lettera di dimissione	LLGG linee guida
MMG medico di Medicina Generale	MTHFR Metilenetetraidrofolato riduttasi
PAC pacchetto assistenziale complesso	PAP test test di Papanicolaou
PESI Pulmonary Embolism Severity Index PS Pronto soccorso	P.O. polo ospedaliero
PSA Antigene prostatico specifico	NT pro BNP frammento amminotermale del pro peptide natriuretico di tipo B
RX radiografia	RMN risonanza magnetica nucleare
TAC tomografia assiale computerizzata	TAO terapia anticoagulante orale
TEV tromboembolismo venoso	TTE ecocardiogramma transtoracico TVP trombosi venosa profonda
UTIC unità di terapia intensiva cardiologica (unità coronarica)	VD ventricolo destro



## 5. PERCORSO

### 3.1 Modalità di Accesso

Hanno accesso al percorso i pazienti dimessi con diagnosi di EP da tutti i reparti del Santo Spirito e quelli inviati dalla cardiologia territoriale, da MMG, dal “Centro per la sorveglianza della terapia anticoagulante” (Amb. TAO), con sospetta o accertata pregressa EP.

Per i pazienti dimessi, la lettera di dimissione (LD) deve essere considerata il punto di partenza del percorso. La LD deve quindi necessariamente contenere le seguenti informazioni:

- stratificazione del rischio all'esordio (PESI, positività o meno di Troponina e BNP NT-pro BNP, dati ecocardiografici, parametri emodinamici, descrizione dell'ecg, segnalazione di eventuali aritmie, presenza o meno di aumento dei lattati all'emogasanalisi)
- decorso clinico e approfondimenti diagnostici eseguiti
- terapia praticata durante il ricovero
- funzione del VD alla dimissione
- presenza di fattori di rischio di recidiva
- terapia da seguire al domicilio
- appuntamento per la prima visita di FU
- esami laboratoristici salienti (emocromo, creatinina, azotemia, elettroliti, Got, Gpt, Bil T. e dir, fosfatasi alcalina, aPTT, INR, Fibrinogeno, D-dimero, BNP o NT pro BNP, ecc.) alla dimissione e indicazione di quelli da esibire al successivo controllo
- pianificazione di eventuali esami strumentali
- note conclusive rivolte al medico curante ed al paziente (in particolare per quanto riguarda la gestione della terapia anticoagulante con i suoi rischi e benefici)

I dimessi dai reparti di Medicina interna, PS-Medicina d'Urgenza, Breve osservazione, Cardiologia o UTIC, Centro di Rianimazione con diagnosi di EP devono essere inviati per la valutazione clinica e il FU presso l'ambulatorio cardiologico dedicato e solo se trattati con antagonisti della vitamina K (AVK) indirizzati anche all'Amb. TAO. L'appuntamento verrà richiesto via FAX al numero 06-68354880, oppure telefonando ai numeri 06-68352153/06-68352157/06-68352264. L'inserimento avverrà nelle giornate dedicate all'ambulatorio scompenso, indicando nelle note che si tratta di EP. La visita verrà registrata su di un registro specifico per EP. Nelle statistiche trimestrali e annuali dell'ambulatorio di Cardiologia verranno conteggiate separatamente.

### 3.2 Trattamento pazienti ambulatoriali

Si possono individuare due tipologie di pazienti ambulatoriali (Flow-chart I):

- a) Pazienti instabili, con un quadro d'esordio grave, classificati come ad alto rischio (shock o severa ipotensione, positività dei marcatori di disfunzione del VD come dilatazione, ipocinesia o

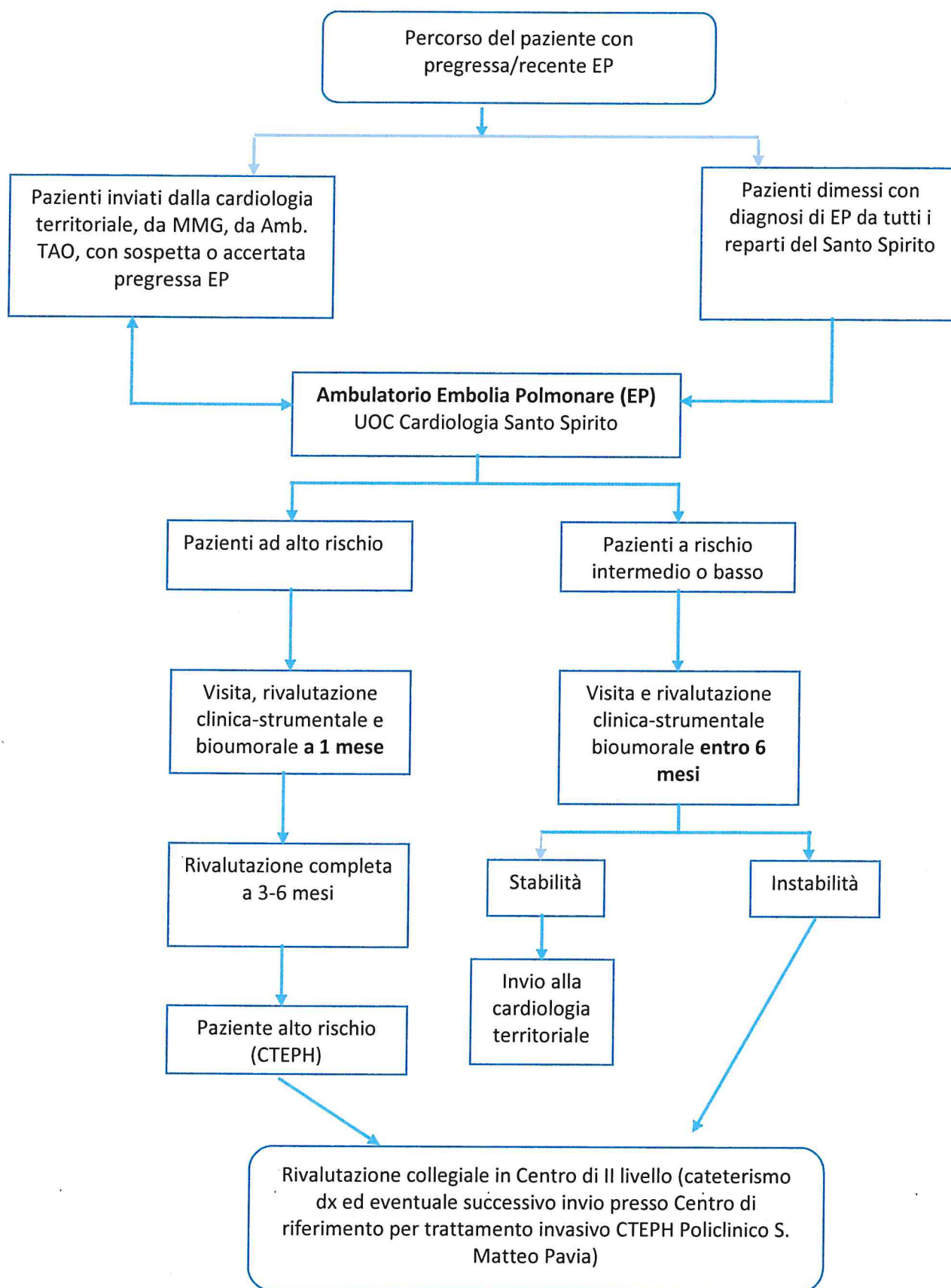
sovraccarico pressorio all'ecocardiogramma, aumento dei livelli di BNP indicativo di elevata pressione polmonare, positività dei marcatori di danno miocardico Troponina T o I) che verranno visitati **entro un mese** dalla dimissione presso l'ambulatorio cardiologico dedicato. Nel corso della prima visita verrà programmata una rivalutazione clinico-strumentale della cardiopatia, generalmente in regime di PAC [esami ematochimici completi comprensivi di BNP, troponina, eventualmente INR, ecocardiogramma con particolare attenzione allo studio della funzione del VD, e qualora indicato a test cardiopolmonare (CPET), test del cammino, radiografia (Rx) del torace e doppler venoso degli arti inferiori per valutare la presenza di trombo residuo (forte predittore di recidiva di EP)].

L'ecoDoppler verrà effettuato attraverso una corsia preferenziale con il DH di angiologia del Presidio Nuovo Regina Margherita (percorso interno ecoDoppler +/- visita angiologica-referente tutti i mercoledì alle ore 10.30 e alle ore 11 (posti riservati ai pazienti dell'ambulatorio EP, prestazione prenotabile presso il CUP dell'ospedale Santo Spirito. Recapiti coordinatore infermieristico dell'angiologia: numero telefonico 06-58446690, FAX 06-58446505). Se necessaria, si programmerà la visita di controllo presso l'ambulatorio di Chirurgia Vascolare/Angiologia dell'Ospedale Santo Spirito.

Le visite e gli accertamenti successivi alla prima valutazione verranno cadenzati in base a quanto emerso dalle indagini sopra elencate, che permetteranno di stratificare la prognosi in base alle fasce di rischio. In ogni caso **le visite presso l'ambulatorio dedicato EP proseguiranno a tre, sei mesi e a un anno**, parallelamente con i controlli periodici della terapia anticoagulante presso Amb. TAO in caso di uso di AVK. La durata della terapia anticoagulante sarà in accordo con quanto suggerito dalle LLGG (minimo 3 mesi) e comunque secondo il giudizio clinico del cardiologo. I pazienti che assumono anticoagulanti diretti (DOAC) effettueranno controlli degli esami ematici più diluiti nel tempo similmente a quanto raccomandato per la fibrillazione atriale. Saranno più frequenti i controlli di emocromo, funzionalità renale ed epatica nei soggetti con insufficienza renale cronica (eGFR < 60 ml/min), anemici o a rischio emorragico alto, secondo quanto nel documento di consenso EHRA sull'uso dei DOAC.

- b) Pazienti clinicamente stabili con assenza di marcatori di disfunzione ventricolare dx e/o con marcatori di danno miocardico negativi all'esordio e alla dimissione, che verranno rivalutati **entro 6 mesi** presso l'ambulatorio cardiologico dedicato per programmare l'eventuale sospensione della terapia anticoagulante. Verranno sottoposti (possibilmente in regime di PAC) ai seguenti controlli: esami ematochimici (BNP, troponina, emocromo, ecc.), ecocardiogramma con studio approfondito della funzione del VD, e qualora indicato a CPET, test del cammino, Rx torace, ecodoppler venoso degli arti inferiori. La prosecuzione della terapia ai dosaggi raccomandati oltre i 6 mesi verrà decisa a seconda della fascia di rischio per recidiva di TEV, oppure caso per caso in relazione al rischio emorragico, all'età, al peso corporeo e alla funzione renale del paziente.

# Flow-chart I: percorso del paziente con pregressa/recente EP



**NB: I pazienti instabili, con CTEPH, non eleggibili per endoarterectomia polmonare e/o angioplastica polmonare o che rifiutino approfondimento diagnostico e terapia invasiva, proseguiranno il FU presso l'ambulatorio dedicato ospedaliero**

### 3.3 Esami diagnostici

La TAC polmonare ad alta risoluzione o l'angio RNM e il cateterismo destro non sono indicate di routine nel FU, ma verranno effettuate solo in casi selezionati e/o con il persistere di ipertensione polmonare (dopo 3-6 mesi di terapia anticoagulante) e quando deve essere presa in considerazione un'opzione terapeutica di tipo chirurgico/invasivo, teoricamente proponibile in tutte le fasce d'età.

Il Centro di II livello per l'approfondimento diagnostico- terapeutico in caso di CTEPH è il Centro per l'Ipertensione Polmonare del Policlinico Umberto I, mentre per quanto riguarda l'intervento di endoarterectomia e/o angioplastica dei vasi polmonari è la Cardiochirurgia-Chirurgia Cardiopolmonare e Ipertensione polmonare del Policlinico S. Matteo di Pavia.

La scintigrafia polmonare perfusoria è da riservare a casi particolari che verranno individuati durante il periodo di osservazione clinica ambulatoriale (valutazione del carico trombotico residuo) o nel caso di dubbi diagnostici e potrà essere effettuata presso la Medicina Nucleare del Policlinico Umberto I.

### 3.4 Termine Follow-Up

I pazienti che avranno terminato il FU semestrale/annuale presso l'ambulatorio dedicato EP e siano stati giudicati a basso rischio proseguiranno i controlli periodici (in genere il primo a quattro mesi e poi annuali), come avviene per i pazienti con scompenso cardiaco, secondo un modello integrato ospedale-territorio, presso gli ambulatori territoriali cardiologici della ASL ROMA I, Distretti 1, 2, 3, collegati con l'ospedale Santo Spirito. In caso di peggioramento delle condizioni cliniche potranno essere inviati nuovamente dal cardiologo ambulatoriale al cardiologo ospedaliero. Il contatto territorio-ospedale-MMG attualmente avviene tramite telefono (06-68352153/06-68352157/06-6835226) o FAX (06-68354880); al paziente verrà sempre fissato l'appuntamento per la visita successiva, informandone il MMG, che è parte attiva nella gestione della patologia, attraverso una relazione clinica scritta che verrà consegnata dal paziente stesso o inviata via FAX.

Tutti i pazienti considerati idonei, secondo recenti documenti di consenso, effettueranno almeno un ciclo di riabilitazione cardiologica ambulatoriale presso la palestra dell'ospedale Santo Spirito. In sintesi sono considerati candidabili alla terapia riabilitativa dopo EP pazienti asintomatici a riposo, senza e con trombosi venosa profonda (TVP) purché in trattamento adeguato con anticoagulanti e indossando calze a compressione graduata. La riabilitazione deve essere iniziata previa valutazione ecocardiografia per la stima della pressione polmonare e valutazione della capacità funzionale e della soglia anaerobica tramite CPET; in alternativa può essere accettabile una stima della limitazione funzionale tramite test ergometrico oppure test del cammino dei 6 minuti con valutazione della saturazione periferica di ossigeno. A tutti i fumatori verrà proposto di seguire un corso antifumo sempre presso la UOC Cardiologia.

Il cardiologo dell'ambulatorio EP lavora in parallelo con l'ambulatorio infermieristico dedicato che si occupa di: counseling, verifica dell'aderenza alla terapia, controllo dei principali parametri vitali e degli esami ematochimici, counseling e FU telefonico. Ci si può avvalere anche della collaborazione del



Servizio di Psicologia dell'ospedale Santo Spirito chiedendo la consulenza chiamando il numero 06-68352479/06-68352460 per affrontare problemi particolari e mancata aderenza alla terapia. Per quanto riguarda altri specialisti, quali nutrizionista , diabetologo, ematologo , esistono collegamenti diretti (PAC obesità, chiamando il numero 06-68352073, consulenza dietologica, chiamando i numeri 06-68353350 / 06-68353347, diabetologia di Viale Angelico 38, chiamando il coordinatore infermieristico al numero 06- 68353359, consulenza ematologica ,chiamando i numeri 06-68352061/06-68352236 o inviando FAX al numero 06-68352045 oppure mail alla [uosdematologia.os@aslroma1.it](mailto:uosdematologia.os@aslroma1.it) )

### **3.4 Durata della terapia anticoagulante**

Per quanto riguarda il trattamento anticoagulante, dopo i primi 3 mesi vengono individuate **tre categorie di pazienti**:

1. possono sospendere il trattamento,
2. devono continuarlo a tempo indeterminato,
3. deve essere considerata l'estensione.

La decisione di sospendere la terapia anticoagulante dopo i primi 3- 6 mesi o di proseguirla dipende da vari fattori mediati dal giudizio clinico e dall'esperienza del medico responsabile.

La continuazione a tempo indefinito della terapia anticoagulante, con rivalutazione periodica del rapporto rischio trombotico/rischio emorragico, sta assumendo un ruolo sempre più di rilievo all'interno delle LLGG. Fanno eccezione le situazioni in cui la EP sia stata causata da un evento completamente reversibile. Questo aspetto è da considerare in relazione a vari fattori: l'elevato rischio di recidive di TEV che persiste nel corso di tutta la vita, la disponibilità dei DOAC che hanno dimostrato la loro efficacia e sicurezza anche a dosaggi inferiori a quelli utilizzati nei primi sei mesi e, soprattutto nel paziente anziano, l'identificabilità o meno della causa che ha provocato l'EP.

Nella tabella 2, sotto riportata, sono indicati i principali fattori di rischio, suddivisi secondo la gravità e la percentuale di rischio di recidiva nelle varie fasce di pazienti.

**Tabelle 2 Fattori di rischio tromboembolico e percentuale di recidive**

Fattori di rischio dell'evento indice di embolia polmonare	Rischio stimato dell'evento indice di embolia polmonare	Rischio di recidiva a lungo termine
Frattura arto inferiore; ospedalizzazione per scompenso o FA <3 mesi; chirurgia protesica d'anca o di ginocchio; trauma maggiore; infarto miocardico <3 mesi; pregresso TEV; lesione midollare	Rischio Aumentato >10 volte	Basso (<3% per anno)
Chirurgia artroscopica di ginocchio; patologia autoimmune; emotrasfusione; catetere venoso centrale; cateteri ed elettrodi intravenosi; chemioterapia; insufficienza cardiaca congestizia o insufficienza respiratoria; agenti stimolanti l'eritropoiesi; terapia ormonale sostitutiva; fecondazione <i>in vitro</i> ; terapia contraccettiva orale; periodo post-partum; infezioni; patologia infiammatoria intestinale; ictus; trombosi venosa superficiale; trombofilia*	Rischio Aumentato 2-9 volte	Intermedio (3-8% per anno)
Riposo a letto >3 giorni; diabete mellito; ipertensione arteriosa; viaggio prolungato in auto o in aereo; età avanzata; chirurgia laparoscopica; obesità; gravidanza; varicosità venose	Rischio Aumentato <2 volte	
Cancro attivo; uno o più episodi precedenti di TEV in assenza di un importante fattore transitorio o reversibile; sindrome da anticorpi antifosfolipidi		Alto (>8% per anno)

\*Carenza confermata di antitrombina, proteina C o proteina S, pazienti con mutazione omozigote del fattore V Leiden o mutazione omozigote G20210A del gene della protrombina

Modificato da Da Vatrano M et al G Ital Cardiol 2020;21(8):607-618

### 3.5 Modalità di orientamento decisionale

- 1) I pazienti con EP secondaria a fattore di rischio transitorio (assunzione di estro-progestinico, gravidanza, intervento chirurgico ad alto rischio, immobilizzazione prolungata, trauma...) continueranno la terapia anticoagulante per almeno tre mesi.
- 2) I pazienti con EP senza causa identificabile, continueranno la terapia per almeno sei mesi. Il momento della sospensione sarà legato alla rivalutazione del rapporto rischio/beneficio di una terapia a lungo termine e in questo può avere un peso la disponibilità di DOAC, anche a basso dosaggio, per il rapporto rischio emorragico/rischio trombotico più favorevole rispetto alla terapia tradizionale con AVK  
Nei soggetti con rischio emorragico basso può essere considerato il trattamento a lungo termine (la scelta deve essere personalizzata e concordata con il paziente che deve conoscere rischi e benefici di ciascuna strategia adottata).
- 3) Ai pazienti che presentino tromboembolismo recidivante va raccomandato il trattamento a lungo termine.

- 4) Ai pazienti che presentino EP in corso di neoplasia, allo stato attuale, è raccomandata EPBM (classe II A livello di evidenza) per i primi 3-6 mesi o comunque fino a completamento di procedure invasive chirurgiche e/o chemioterapia. Nelle ultime LLGG in relazione alla pubblicazione di studi condotti in questa popolazione, compaiono anche due DOAC (edoxaban, classe II A, livello di evidenza B e rivaroxaban, classe II A livello di evidenza C) purché la neoplasia non sia localizzata nell'apparato gastro- enterico. In questi casi bisogna valutare la prosecuzione a lungo termine, anche quando le cure per la neoplasia sono completate. Con particolare attenzione vanno considerati i pazienti con neoplasie vescicali e dell'apparato urologico, nei quali le emorragie sono frequenti in corso di DOAC. Per "cancro attivo" si intende una neoplasia diagnosticata e sottoposta a terapia nei 6 mesi precedenti o cancro ricorrente o in fase metastatica.

Particolarmente delicata è la scelta di sospendere la terapia anticoagulante in un paziente con neoplasia ritenuta completamente curata. I pazienti con neoplasia hanno un rischio da 4 a 7 volte maggiore di TEV rispetto ai pazienti senza cancro e circa il 20% dei pazienti con TEV sono portatori di una neoplasia. Il rischio di TEV aumenta in alcune fasi della storia naturale del tumore: diagnosi, ospedalizzazioni, chemioterapia, metastasi, fine vita. È più frequente nel sesso femminile e nei tumori solidi. Per questo motivo oncologo e cardiologo devono sempre collegialmente decidere se e quando sospendere la terapia anticoagulante e consultarsi sul tipo di terapia (possibili interferenze tra farmaci per la cura della neoplasia e DOAC).

- 5) In tutti i pazienti che effettuano terapia anticoagulante a lungo termine il rapporto rischio trombotico/rischio emorragico andrà rivalutato periodicamente e stabilito individualmente.
- 6) In pazienti con ipertensione polmonare cronica viene raccomandata la terapia anticoagulante per tutta la vita condotta con AVK.

Tutti i pazienti affetti da pregressa EP/TVP attualmente in carico presso l'Amb. TAO verranno periodicamente inseriti nel protocollo di follow-up, previo appuntamento concordato con l'ambulatorio cardiologico dedicato, con l'obiettivo di riconsiderare, in base al rapporto rischio/beneficio, l'indicazione a proseguire o a sospendere la terapia.

Tutti i pazienti che sospendono la terapia anticoagulante eseguiranno, dopo un mese, visita cardiologica di controllo e prelievo per D- dimero poiché in caso di anormalità può essere indicata la rivalutazione clinico-strumentale e la ripresa della terapia anticoagulante a lungo termine. In caso di D-dimero normale è opportuno ripetere il controllo una volta al mese per tre mesi in assenza di terapia anticoagulante. In caso di significativo aumento del D- Dimero il paziente verrà rivalutato per reinserimento della terapia anticoagulante.

(Il D-dimero è predittore di recidive, insieme ad altri fattori considerati nei vari score clinici disponibili, moderatamente affidabile specialmente nei soggetti giovani, di sesso femminile, come indicato nella tabella 3).



Modello predittivo	Parametri	Punteggio	Tipo di studio	Riscontro
Vienna	Sesso maschile TVP prossimale EP alla diagnosi D-dimero (valore in AVK)	NA	Derivato e validato	Rischio continuo 1.27-2.6 basato su normogramma
HERDOO2	Iperpigmentazione, edema o rossore gamba/e D-dimero >250 ng/ml (in AVK) BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> Età $\geq 65$ anni	1 1 1 1	Derivato e validato internamente	<i>Alto rischio:</i> Uomo (13.7%) Donne $\geq 2$ (14.1%) <i>Basso rischio:</i> Donne 0-1 (1.6%)
DASH	D-dimero elevato (allo stop AVK) Età (quartili) Sesso maschile Terapia ormonale	2 1 1 -2	Derivato e validato	<i>Basso rischio:</i> $\leq 1$ (3.1%) <i>Alto rischio:</i> 2 (6.4%) $\geq 3$ (12.3%)
OTTAWA (cancro)	Sesso femminile Sede tumore: Polmonare Mammario Noduli metastatici stadio I Storia di TEV	1  1 -1 -2 1	Derivato e validato esternamente	<i>Rischio a 3-6 mesi:</i> Basso $\leq 1$ (5.1%) Intermedio 0 (9.9%) Alto $\geq 1$ (15.8%)
DAMOVES score	Età (decadi) Sesso maschile BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> D-dimero elevato (in AC) Elevati valori di fattore VIII Trombofilia* Vene varicose	NA	Derivato e validato	<i>Basso rischio (basato su normogramma):</i> $\leq 1$ 1.5 (2.9%)

AC, anticoagulante; AVK, antagonisti della vitamina K; BMI, indice di massa corporea; EP, embolia polmonare; NA, non applicabile; TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombosi venosa profonda.

\*Mutazione del fattore V Leiden e/o della protrombina G20210A.

### Tabella 3. Score utilizzabili per prevedere il rischio di recidive in sospensione della terapia anticoagulante.

Modificato da Da Vatrano M et al *G Ital Cardiol* 2020;21(8):607-618

Tra i vari modelli predittivi, l'HERDOO2 sembra essere il più affidabile per la decisione di sospendere la terapia anticoagulante nel sesso femminile identificando correttamente il basso rischio di ricorrenza.

Alla sospensione può essere indicata (tenendo conto anche del profilo di rischio per malattie cardiovascolari del singolo paziente) la prescrizione di ASA a basso dosaggio, la cui utilità nella prevenzione delle recidive è comunque molto dubbia (classe 2B delle LLGG, livello di evidenza B) e può essere considerata in pazienti che si rifiutano di proseguire ogni tipo di anticoagulante orale o non lo tollerano.

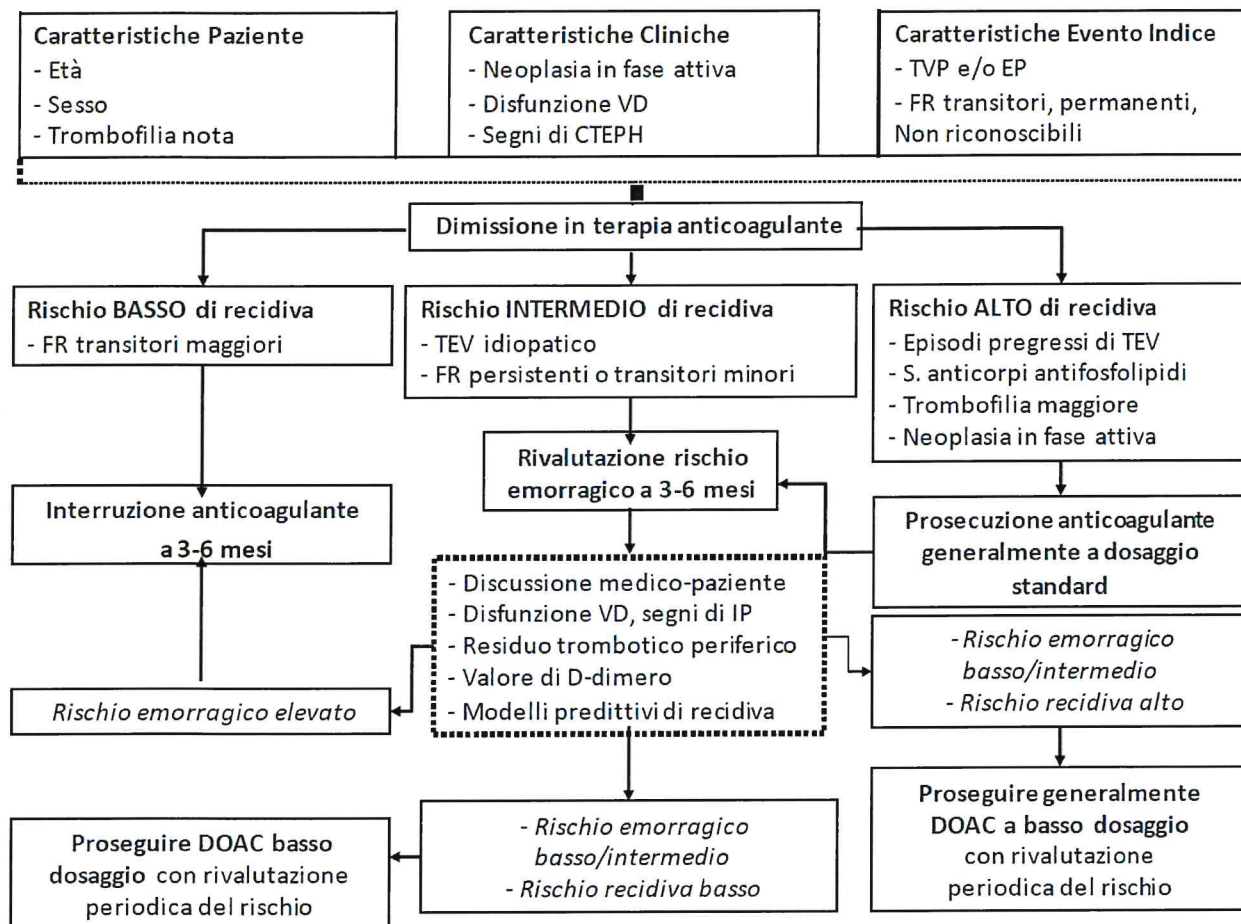
A tutti verrà comunque raccomandato di eliminare i fattori di rischio trombo-embolico eliminabili come il fumo, l'uso di estro-progestinici, l'immobilità, l'obesità, ecc.

Una volta stabilizzato, il paziente, sia in terapia anticoagulante a lungo termine sia dopo sospensione di tale terapia, può essere indirizzato (e prenotato) per il FU presso gli ambulatori territoriali di prossimità collegati all'ospedale Santo Spirito.



La tabella 4, sotto riportata, propone un algoritmo orientativo per la sospensione della terapia anticoagulante.

**Tabella 4 algoritmo orientativo per la sospensione della terapia anticoagulante**



Dosaggio basso di DOAC: rivaroxaban 10 mg die e apixaban 2,5 mg bid.

Trombofilia maggiore: carenza confermata di antitrombina, proteina C o proteina S, mutazione omozigote del fattore V Leiden o mutazione omozigote G20210A del gene della protrombina.

La tabella 5, sotto riportata, elenca i fattori di rischio per sviluppo di CTEPH.

#### **FATTORI DI RISCHIO E CONDIZIONI PREDISPONENTI PER CTEPH**

##### **Correlati all'evento acuto di EP:**

- Precedenti episodi di EP o TVP
- Elevato carico trombotico alla TAC toracica
- Segni ecocardiografici di PH / disfunzione VD
- Segni indicativi di pregresso episodio EP alla TAC

##### **Patologie croniche e condizioni predisponenti alla CTEPH (documentati al momento della diagnosi di EP o a 3-6 mesi di FU):**

- Shunt ventricolo-atriali
- Presenza di cateteri venosi o di pacemaker infetti
- Pregressa splenectomia
- Trombofilia, in particolare sindrome da anticorpi antifosfolipidi e elevati livelli del fattore VIII della coagulazione
- Gruppo sanguigno diverso dallo 0
- Ipotiroidismo in trattamento con ormoni tiroidei
- Storia di cancro
- Malattie mieloproliferative
- Malattie infiammatorie intestinali
- Osteomielite cronica

## 6. INDICAZIONE A SCREENING PER LA TROMBOFILIA, TEST GENETICI E SCREENING PER NEOPLASIA OCCULTA.

Tutti i pazienti al di sotto dei 50 anni con EP in assenza di fattori di rischio identificabili o nel contesto di una storia familiare di trombofilia devono essere sottoposti a **screening per la trombofilia**: dosaggio test coagulativi di base aPTT, PT, INR, Fibrinogeno, D- dimero, Antitrombina III, Omocisteina, dosaggio della Proteina C, Proteina S, APC-resistance (resistenza alla Proteina C attivata), LAC (Lupus AntiCoagulant), ACA (anticorpi anticardiolipina) IgG e IgM, beta2glicoproteina I e test per la ricerca della mutazione genetica per MTHFR, Fattore II e fattore V Leiden, tutti questi test sono eseguiti dal laboratorio dell'ospedale San Filippo Neri.

In considerazione del fatto che una diagnosi precoce di trombofilia non modifica nella maggior parte dei casi la gestione clinico-terapeutica, che la terapia anticoagulante determina una ponderabile interferenza su molti test coagulativi e che i test possono risultare alterati in concomitanza con l'evento acuto (per il verificarsi di una coagulopatia da consumo), ad esclusione dei test genetici, è opportuno eseguire lo screening dopo la sospensione della terapia anticoagulante. In particolare il dosaggio dei fattori vitamina K-dipendenti, la proteina C e la proteina S risultano modificati durante terapia con AVK, mentre durante terapia con DOAC, a causa del loro effetto aspecifico sui test funzionali, i risultati possono non essere affidabili; anche durante la gravidanza i livelli di proteina C possono risultare aumentati e i livelli di proteina S ridotti. Il dosaggio degli anticorpi antifosfolipidi e dell'omocisteina possono comunque essere effettuati in qualsiasi momento indipendentemente dalle terapie anticoagulanti eventualmente in corso.

In generale è consigliabile eseguire lo screening a distanza di almeno 3 mesi dall'evento trombotico acuto, dopo definitiva o temporanea sospensione del trattamento anticoagulante: da almeno 15 giorni nel caso degli AVK e da almeno 48 ore per i DOAC e per l'eparina e derivati. Gli screening parziali non sono utili.

Non è opportuno eseguire lo screening per la trombofilia in età senile perché non cambierebbe la condotta terapeutica.

I pazienti con EP senza causa identificabile a rischio particolarmente elevato come in caso di omozigosi, trombofilie multiple, doppie eterozigosi o tromboembolismo recidivante, LAC positivo e ACA positivi, carenza confermata di antitrombina, deficit di Proteina C o di Proteina S, mutazione omozigote del fattore V Leiden o la mutazione omozigote G20210A del gene della protrombina continueranno la terapia anticoagulante a tempo indeterminato.

I soggetti con EP senza causa scatenante con eterozigosi o deficit singoli dopo aver eseguito la rivalutazione clinico-diagnostica potrebbero sospendere la terapia anticoagulante dopo 3-6 mesi o un anno perché il rischio di recidiva risulta essere sovrapponibile al resto della popolazione in cui non è stata evidenziata alcuna trombofilia.

In tutti i casi intermedi o dubbi in assenza di LLGG univoche, la decisione della sospensione dovrà comunque essere estremamente personalizzata per ogni paziente tenendo conto della presenza o meno del carico trombotico residuo (a livello venoso e/o polmonare valutato attraverso scintigrafia polmonare), dell'anamnesi, delle comorbidità e del rapporto rischio/beneficio. Per una parte di questi pazienti può essere utile continuare la profilassi con DOAC a lungo termine.

Dopo la sospensione della terapia anticoagulante a tutti i pazienti con anamnesi positiva per eventi tromboembolici andrà raccomandata la profilassi eparinica in tutte le situazioni di aumentato rischio trombotico contingente come immobilizzazione, interventi di chirurgia maggiore, interventi ortopedici, chirurgia oncologica, gravidanza, puerperio fino alla quarta settimana ecc. (per la durata della profilassi far riferimento alle LLGG ACCP aggiornate).

È opportuno consigliare a tutti i pazienti l'eliminazione di tutti i fattori di rischio rimovibili come l'uso di estro-progestinici, il fumo, l'immobilità, l'obesità e raccomandare lo screening trombofilico a tutti i familiari di primo grado dei pazienti con trombofilia nota.

I casi particolarmente complessi verranno indirizzati presso ambulatori ematologici di II livello per lo Studio delle Trombofilie (Policlinico Gemelli, Policlinico Umberto I, Ospedale San Giovanni-Addolorata)

In base alle linee guida dell'AIOM è inoltre indicato eseguire a tutti i pazienti che presentino tromboembolismo idiopatico in assenza di trombofilie, in particolare in età senile, lo screening di base per neoplasia occulta ovvero test diagnostici di primo livello, sesso ed età correlati, per la diagnosi precoce di cancro: esami ematochimici generali, radiografia del torace, ecografia addominale, PAP test, PSA, visita ginecologica/visita urologica, screening senologico. Solo dopo anamnesi accurata e in presenza di sintomi, si effettueranno esami di secondo livello come la TAC o gli esami endoscopici.

In circa il 5% dei pazienti con EP senza causa riconoscibile può essere riscontrata una neoplasia occulta e il 10% è destinato a sviluppare una neoplasia nei successivi 5-10 anni nella maggioranza dei casi entro 6 mesi-2 anni dall'evento tromboembolico. Al momento, comunque, nulla autorizza una ricerca estensiva invasiva che in ogni caso non migliorerebbe la prognosi.

Per tali controlli i pazienti possono essere affidati all'ambulatorio di Medicina Interna/Centro TAO e al servizio di oncologia in caso di diagnosi di neoplasia.



## 7. BIBLIOGRAFIA

- 1) Protocollo integrato di gestione ambulatoriale post-embolia polmonare ospedale S. Spirito centro per la sorveglianza della terapia anticoagulante UOC medicina interna/ambulatorio dedicato UOC cardiologia. *Revisione 2017 a cura di AB Scardovi*. Approvato Direzione Sanitaria ospedale Santo Spirito 30-3-2017
- 2) Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019 Aug 31.
- 3) Fattirolli F, Angelino E. L'informazione essenziale e irrinunciabile alla dimissione dal reparto per acuti dopo sindrome coronarica. Parte 2: progetto per migliorare la qualità delle cure. *Monaldi Arch Chest Dis* 2012;78:138-47.
- 4) Vatrano M, Picariello C, Enea I, et al Proposta di una lettera di dimissione standardizzata dopo ospedalizzazione per embolia polmonare acuta. *G Ital Cardiol* 2020;21(8):607-618.
- 5) Becattini C, Franco L, Agnelli G. Acute pulmonary embolism after discharge: duration of therapy and follow-up testing. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:94-106.
- 6) Smeltz AM, Kolarczyk LM, Isaak RS. Update on perioperative pulmonary embolism management: a decision support tool to aid in diagnosis and treatment. *Adv Anesth* 2017;35:213-28.
- 7) American Conference of Chest Physicians 2008 8° edizione ACCP 2012 9° e Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S.
- 8) Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:2010-21.
- 9) Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902.
- 10) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015*.
- 11) Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011, 123:1788-1830.
- 12) Key NS, Khorana AA, Kunderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guidelines up- date. *J Clin Oncol* 2020;38:496-520.

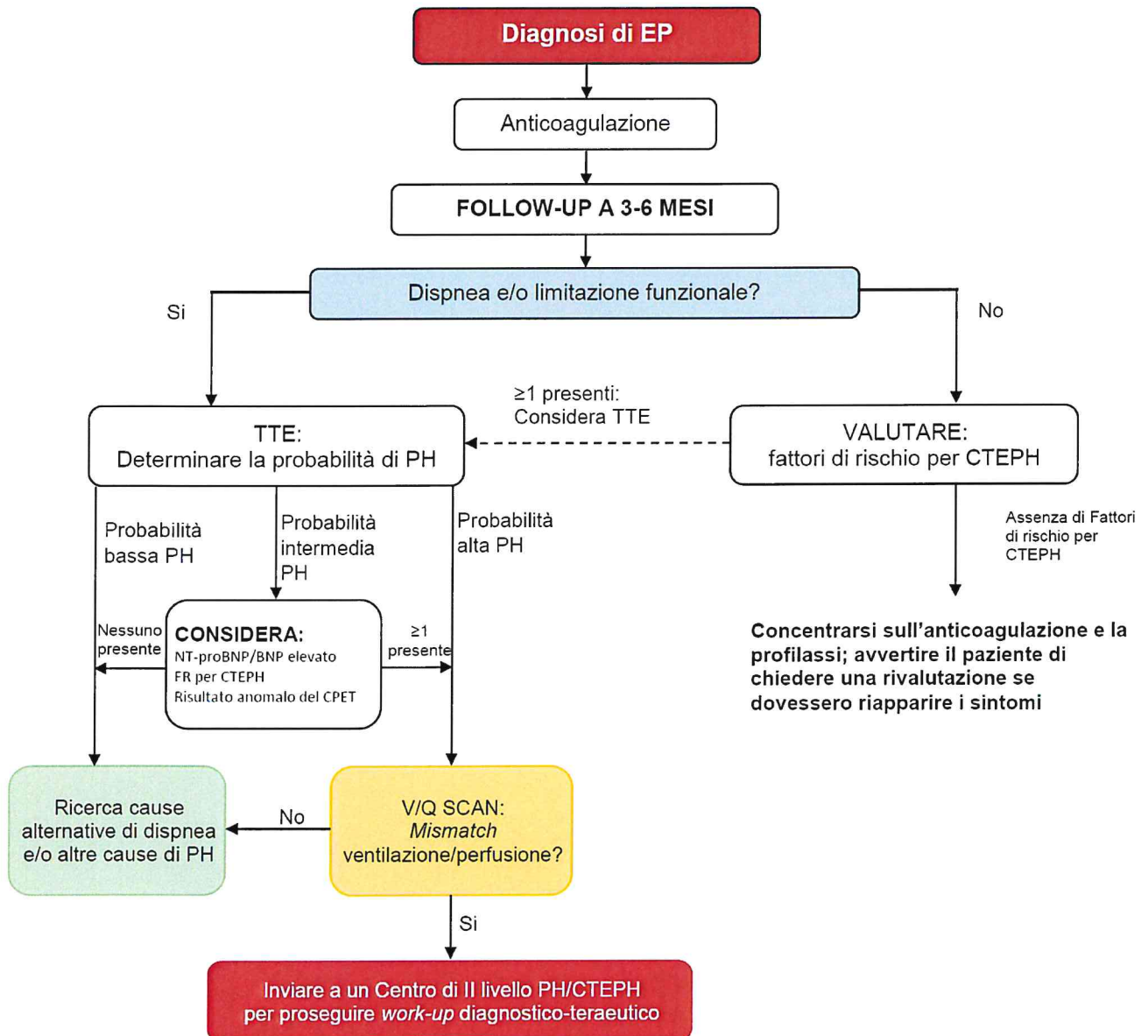
- 13) Streiff NB, Holmstrom B, Angelini D, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN.org 2019.
- 14) Mehra VM, Gaalema DE, Pakosh M, Grace SL Systematic review of cardiac rehabilitation guidelines: Quality and scope Europ J Prev Cardiol, 27, 9, June 2020, 912–928
- 15) Rauch B, Salzwedel A, Bjarnason-Wehrens et al Cardiac Rehabilitation in German Speaking Countries of Europe—Evidence-Based Guidelines from Germany, Austria and Switzerland LLKardReha-DACH—Part I J Clin Med 2021, 10(10), 2192

## 8. ALLEGATI

SCHEMI TRATTI DALLE LLGG ESC 2019 sull'EP

## Follow up e work-up diagnostico per le sequele a lungo termine di EP

Tratto da LLGG ESC 2019



## Fattori di rischio per recidiva di TEV

Rischio stimato per recidiva a lungo termine	Fattori di rischio per l'episodio indice di EP	Esempi
Intermedio (3–8% per anno)	Fattore transitorio o reversibile associato con aumento del rischio $\leq 10$ volte per il primo episodio, indice, di TEV.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Chirurgia minore (durata dell'anestesia generale <math>&lt; 30</math> min)</li> <li>•Ricovero in ospedale <math>&lt; 3</math> giorni per patologia acuta</li> <li>•Terapia contraccettiva con estrogeni</li> <li>•Gravidanza o puerperio</li> <li>•Allettamento al di fuori dell'ospedale <math>\geq 3</math> giorni per patologia acuta</li> </ul>

TEV : tromboembolismo venoso;  
EP : embolia polmonare

## Fattori di rischio per recidiva di TEV

Rischio stimato per recidiva a lungo termine	Fattori di rischio per l'episodio indice di EP	Esempi
( $< 3\%$ per anno)	Causa maggiore o reversibile associata con aumento del rischio $> 10$ volte per l'episodio indice di TEV (in confronto ai pazienti senza fattori di rischio)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Chirurgia con anestesia generale <math>&gt; 30</math> min</li> <li>•Allettamento in ospedale (si alza solo « per andare in bagno ») per <math>\geq 3</math> giorni a causa di una malattia acuta, o per il riacutizzarsi di una malattia cronica</li> <li>•Trauma con fratture</li> </ul>

TEV : tromboembolismo venoso;  
EP : embolia polmonare



## Fattori di rischio per recidiva di TEV

Rischio stimato per recidiva a lungo termine	Fattori di rischio per l'episodio indice di EP	Esempi
Intermedio (3–8% per anno)	Fattori di rischio persistenti non maligni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trauma di una gamba (senza frattura) associato a mobilità ridotta per ≥3 giorni</li> <li>• Volo di lungo raggio</li> <li>• Malattia infiammatoria intestinale</li> </ul>
	Fattori di rischio non identificabili	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattie autoimmuni in fase attiva</li> </ul>

TEV: tromboembolismo venoso;  
EP: embolia polmonare

## Fattori di rischio per recidiva di TEV

Rischio stimato per recidiva a lungo termine	Fattori di rischio per l'episodio indice di EP	Esempi
Elevato (>8% annuo)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancro in fase attiva</li> <li>• Uno o più episodi pregressi di TEV in assenza di una causa maggiore reversibile</li> <li>• Sindrome da anticorpi antifosfolipidi</li> </ul>

TEV: tromboembolismo venoso;  
EP: embolia polmonare

## Raccomandazioni per quanto riguarda regime e durata della terapia anticoagulante dopo EP in pazienti *senza* cancro

Raccomandazioni	Classe	Livello
Anticoagulazione con dosaggio terapeutico deve essere proseguita per almeno 3 mesi in tutti i pazienti con EP	I	A
<b>Pazienti nei quali la sospensione della terapia anticoagulante dopo 3 mesi e' raccomandata</b>		
Per i pazienti con un primo episodio di EP/TEV dovuto ad una causa maggiore transitoria/reversibile e' raccomandata dopo 3 mesi la sospensione della terapia anticoagulante orale	I	B

ES12

## Raccomandazioni per quanto riguarda regime e durata della terapia anticoagulante dopo EP in pazienti *senza* cancro

Raccomandazioni	Classe	Livello
<b>Pazienti nei quali la prosecuzione della terapia anticoagulante e' raccomandata oltre 3 mesi</b>		
La terapia anticoagulante e' raccomandata per un periodo di durata indefinita nei pazienti che hanno una storia di TVE ricorrenti (ovvero con almeno un episodio pregresso di EP or TVP ) non correlato ad una causa maggiore transitoria o reversibile.	I	B
Il trattamento anticoagulante orale con un VKA per un periodo di durata indefinita e' raccomandato nei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi .	I	B

ES13

## Raccomandazioni per quanto riguarda regime e durata della terapia anticoagulante dopo EP in pazienti *senza* cancro

Raccomandazioni	Classe	Livello
<b>Pazienti nei quali dovrebbe essere considerata la prosecuzione della terapia anticoagulante oltre i 3 mesi</b>		
La prosecuzione della terapia anticoagulante orale per un periodo indefinito dovrebbe essere considerata nei pazienti con un primo episodio di EP senza causa identificabile.	Ila	A
La prosecuzione della terapia anticoagulante orale per un periodo indefinito dovrebbe essere considerata nei pazienti con un primo episodio di EP associato a fattori di rischio persistenti diversi dalla sindrome da anticorpi antifosfolipidi.	Ila	C
La prosecuzione della terapia anticoagulante orale per un periodo indefinito dovrebbe essere considerata nei pazienti con un primo episodio di EP associato a un fattore di rischio minore transitorio o reversibile.	Ila	C

## Raccomandazioni per quanto riguarda regime e durata della terapia anticoagulante dopo EP in pazienti *senza* cancro

Raccomandazioni	Classe	Livello
<b>Dosaggio di NOAC nella terapia anticoagulante estesa</b>		
Se si decide di estendere la terapia anticoagulante in un paziente senza cancro dopo EP deve essere preso in considerazione un dosaggio ridotto di NOACs, apixaban (2.5 mg b.i.d.) o rivaroxaban (10 mg o.d.) dopo 6 mesi di anticoagulazione a dosaggio terapeutico	Ila	A
<b>Terapia estesa con farmaci antitrombotici alternativi</b>		
Nei pazienti che rifiutano di assumere o non sono in grado di tollerare qualsiasi tipo di anticoagulante, l'aspirina o il sulxide possono essere presi in considerazione per prolungare la profilassi antitrombotica.	Iib	B

NOAC(s) = anticoagulanti orali non-vitamina K antagonisti (s);  
TEV = tromboembolismo venoso.



## Raccomandazioni per quanto riguarda regime e durata della terapia anticoagulante dopo EP in pazienti *con* cancro

Recommendations	Class	Level
Per i pazienti con EP e cancro, la prosecuzione della terapia anticoagulante oltre i primi 6 mesi deve essere considerata per un periodo indefinito o fino a quando il cancro è stato completamente curato	Ila	B
Nei pazienti con cancro, la gestione di una EP rilevata incidentalmente deve essere la stessa della EP sintomatica se coinvolge rami segmentali o rami prossimali, più vasi subsegmentali o un vaso subsegmentale associato a una TVP dimostrata	Ila	B

© ISC

## Raccomandazioni per quanto riguarda regime e durata della terapia anticoagulante dopo EP in pazienti *con* cancro

Recommendations	Class	Level
Per i pazienti con EP e cancro l'eparina a basso peso molecolare sottocute, a dosaggio congruo per il peso corporeo, deve essere considerata superiore agli AVK per i primi 6 mesi di trattamento	Ila	A
L'edoxaban deve essere considerato come alternativo all'eparina a basso peso molecolare in pazienti <b>senza cancro dell'apparato gastro-Intestinale</b>	Ila	B
Il rivaroxaban deve essere considerato come alternativo all'eparina a basso peso molecolare in pazienti <b>senza cancro dell'apparato gastro-Intestinale</b>	Ila	C

© ISC

## Principali nuove raccomandazioni per il trattamento con anticoagulanti a lungo termine / cronico

Trattamento cronico e prevenzione delle recidive in pazienti <b>senza</b> cancro	
Trattamento cronico con AVK in pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi	I
Anticoagulazione protratta per i pazienti senza fattori di rischio identificabili responsabili della EP	IIa
Anticoagulazione protratta per i pazienti con fattori di rischio persistenti responsabili della EP eccetto la sindrome da anticorpi antifosfolipidi	IIa
Anticoagulazione protratta per i pazienti con fattori di rischio minori transitori / reversibili responsabili della EP	IIa
Ridurre il dosaggio di apixaban o rivaroxaban dopo i primi 6 mesi	IIa
Trattamento cronico e prevenzione delle recidive in pazienti <b>con</b> cancro	
L'edoxaban o il rivaroxaban sono alternativi all'eparina a basso peso molecolare sottocute , con l'eccezione dei pazienti con cancro dell'apparato gastrointestinale	IIa

ESCC