REGIONE LAZIO

Dipartimento Programmazione Economica e Sociale
Direzione Regionale Programmazione e Risorse
del Servizio Sanitario Regionale
Area Politica del Farmaco

Prot. n. 113726 DB/07/08

Roma, 11/06/2012

Ai Direttori Generali

Aziende Sanitarie del Lazio
Aziende Ospedaliere
Aziende Policlinici Universitari
IRCCS

OO.SS. Medici

Ordini Provinciali Medici

Oggetto: Appropriatezza prescrittiva Eparine a basso peso molecolare e Fondaparinux. Integrazione e rettifica.

Ad integrazione e rettifica della nota prot. 66909 del 4 aprile u.s., si trasmette il documento allegato invitando alla massima diffusione.

Cordiali saluti.

Il Dirigente dell'Area
(Lorella Lombardozzi)

Il Direttore della Direzione
(Prof. Ferdinando Romano)

DIREZIONE REGIONALE
PROGRAMMAZIONE SANITARIA
08/06/2012 PAOLA TROMBONI

VIA ROSA RAIMONDI
GARIBALDI, 7
00145 ROMA

TEL. +39.06.5168.1
FAX +39.06.5168.

Dipartimento Programmazione Economica e Sociale
Direzione Regionale Programmazione e Risorse del SSR
Area Politica del Farmaco

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE E FONDAPARINUX

Il tromboembolismo venoso (TEV), rappresentato dalla trombosi venosa profonda (TVP) e dall'embolia polmonare (EP), è una seria e potenzialmente letale complicanza dei pazienti sia medici che chirurgici, in particolare quelli ospedalizzati.
L'incidenza del primo evento tromboembolico nella popolazione generale varia con l'età ed è basso in età adolescenziale (0,005%) con un aumento fino allo 0,5-2,5% in pazienti di età compresa tra i 70 e gli 80 anni.
In assenza di profilassi, l'incidenza di TVP varia dal 10-20% dei pazienti medici, al 60-80% dei pazienti chirurgici, con associata mortalità TEV-correlata nella fase acuta, pari circa al 12%.
La ormai riconosciuta evidenza scientifica che la tromboprofilassi riduce significativamente gli eventi tromboembolici venosi, rappresenta un forte razionale per raccomandarne il ricorso sistemico.
Le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) e il Fondaparinux (FPX), grazie al minor numero di somministrazioni quotidiane e alla ridotta necessità di sorveglianza per eventi emorragici incidenti, hanno sostituito in maniera pressoché completa l'Eparina Non Frazionata (ENF) nella profilassi e nel trattamento del TEV, TVP ed EP.

Nella Regione Lazio, l'analisi della popolazione assistita nell'anno 2010, nelle varie fasce d'età, in trattamento con EPBM, conferma quanto sopra esposto e nello specifico evidenzia la situazione rappresentata dalla tabella 1 sottostante.

Tabella 1

Fascia d'età	N. Pazienti	Quota %
+74	64.976	33,39%
65-74	41.617	21,39%
45-64	49.155	25,26%
15-44	38.163	19,61%
5-14	643	0,33%
0-4	34	0,02%

La sottoanalisi della fascia d'età 15-44 ha messo in evidenza che il genere femminile presenta una prevalenza superiore con una quota pari a 56% vs 44% del genere maschile verosimilmente legata all'età fertile della donna.
Si ritiene opportuno sottolineare che nelle schede tecniche di tutte le EBPM si raccomanda **precauzione** per l'impiego di questi farmaci in gravidanza e si invita ad un'attenta valutazione del rapporto beneficio-rischio di tale intervento. Il fondaparinux è espressamente controindicato.

Le linee guida CHEST 2012 prevedono l'utilizzazione di EBPM in gravidanza nei seguenti casi:

1) Donne con anamnesi personale positiva per un pregresso evento trombotico idiopatico o trombosi in una precedente gravidanza.
   - In tali condizioni, la profilassi deve essere attuata durante tutta la gravidanza e nelle 6 settimane dopo il parto.

2) Donne con trombofilia.
   - La profilassi va attuata durante tutta la gravidanza e nelle 6 settimane dopo il parto nella carenza congenita di Antitrombina, nell'omozigosi del Fattore V(F.V) di Leiden, nella omozigosi della Protrombina G20210A, nelle alterazioni trombofiliche associate (esclusa la mutazione di MTHFR), nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi.
   - La profilassi va attuata nelle 6 settimane dopo il parto nella carenza congenita di Proteina C, nella carenza congenita della Proteina S, nelle mutazioni in eterozigosi del F.V di Leiden o della Protrombina G20210A.

3) Donne con anamnesi personale positiva per più di un evento trombotico.
   - La profilassi va attuata durante tutta la gravidanza e nelle 6 settimane dopo il parto.

4) Donne in terapia anticoagulante long term (es. donne con protesi valvolari cardiache)
   - La profilassi va attuata durante tutta la gravidanza e nelle 6 settimane dopo il parto, per poi riprendere la terapia anticoagulante orale.

5) Per quanto riguarda il parto cesareo, la profilassi antitrombotica va attuata solo in donne che presentano più fattori di rischio per tromboembolismo venoso.

   La prescrizione delle EBPM nelle condizioni succitate, richiede un attenta valutazione clinica del profilo rischio/beneficio

<u>Qualora il clinico ritenesse necessario l'impiego di EBPM per la profilassi in gravidanza nei casi non descritti sopra,, dovrà essere attivata la procedura off label</u>

In diversi ambiti specialistici la profilassi del TEV con EPBM e FPX è diventata una strategia che viene attuata abitualmente.
Chirurgia ortopedica, chirurgia generale maggiore, chirurgia ginecologica e urologica sono, in particolare, gli ambiti di più estesa attuazione di tale strategia, implementata con tale regolarità che, ormai, è pressoché prassi consolidata prescrivere in dimissione, dopo un intervento chirurgico, la profilassi antitrombotica.
Negli ultimi anni il dibattito sulla gestione del rischio di TEV nel paziente non chirurgico, sia in ambito ospedaliero che ambulatoriale, è diventato più sostenuto, e diversi studi hanno documentato i benefici ottenibili, in termini di abbattimento del rischio trombo-embolico, con l'uso di questi farmaci.
Si ritiene quindi opportuno riportare di seguito le condizioni, sia chirurgiche che internistiche, di rischio trombo-embolico che necessitano un intervento profilattico con EBPM o FPX.

Rischio di TVP in pazienti chirurgici e internistici:

- Basso: chirurgia minore in pazienti mobilizzati di età <40 anni, senza fattori di rischio aggiuntivi; pazienti medici mobilizzati.

- Moderato: chirurgia minore in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi, chirurgia maggiore generale, urologica, ginecologica; pazienti medici allettati.
- Alto: chirurgia maggiore in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi(ad es.: pregresso TEV, cancro), chirurgia ortopedica maggiore (protesi di anca o ginocchio, frattura di anca); traumi maggiori e spinali.

Si evidenzia che la Bemiparina è l'unica EBPM che preveda in scheda tecnica l'inizio della profilassi fino a 6 ore dopo l'intervento.

Già nel 2006 l'International Consensus Statement raccomandava di valutare una tromboprofilassi nei casi seguenti:

A) pazienti di età >40 anni con patologia internistica acuta e/o ridotta mobilità con una delle seguenti morbilità:

- scompenso cardiaco acuto (NYHA III-IV)
- insufficienza respiratoria (con o senza supporto ventilatorio) o riacutizzazione di una patologia respiratoria
- neoplasia attiva in trattamento
- patologia acuta infettiva
- malattie reumatologiche
- ictus ischemico o infarto miocardico acuto

B) pazienti con malattia internistica acuta e ridotta mobilità in presenza di uno dei seguenti fattori di rischio:

- età maggiore di 75 anni
- patologia neoplastica
- storia di TEV

Le Linee Guida ACCP, pubblicate nel 2012, riprendono e confermano l'appropriatezza di una tromboprofilassi nel paziente internistico con fattori di rischio per TEV.

La terapia con EBPM o FPX non può essere praticata a tempo indefinito. A titolo esemplificativo, nei pazienti non chirurgici costretti a letto e a rischio di TVP, la durata complessiva del trattamento di prevenzione con enoxaparina e fondaparinux è 6-14 gg, ma nel caso di enoxaparina il trattamento potrebbe essere continuato fino alla deambulazione e fino a quando esiste il rischio tromboembolico.
In tabella 3 sono rappresentati gli schemi di durata terapia estratti dalle schede tecniche autorizzate.

La prescrizione appropriata di una terapia antitrombotica è resa complessa da una serie di fattori:

- disomogenea registrazione di dosaggi e posologie per le varie molecole, espressi in diverse unità di misura (UI o mg);
- diversa registrazione di indicazioni, soprattutto per quello che riguarda il paziente internistico;
- necessità per alcuni farmaci di riferire il dosaggio al peso del paziente;
- mancanza di dati, per alcuni farmaci, di sicurezza in gravidanza.

Allo scopo di fornire rapidi strumenti di consultazione che assistano il medico prescrittore nella identificazione del paziente candidabile ad una profilassi della TEV e nella scelta della molecola, e che lo informino sui dosaggi, la durata e i costi die dei trattamenti più appropriati, si riportano nelle tabelle seguenti le condizioni che necessitano di un intervento profilattico con EBPM o FPX e la relativa forza delle raccomandazioni estrapolate dalle ultime Linee Guida Chest 2012.

Tabella 2

Condizioni chirurgiche e internistiche di rischio trombo-embolico che necessitano di profilassi con Eparine a Basso Peso Molecolare o Fondaparinux e la relativa forza delle raccomandazioni (ACCP 2012)		
	Eparine a Basso Peso Molecolare	Fondaparinux
CHIRURGIA GENERALE		
Pazienti a basso rischio	NO – 1B	NO – 1B
Pazienti a rischio moderato	SÌ – 2B	Manca evidenza
Pazienti ad alto rischio	SÌ – 1B	SÌ – 1B**
CHIRURGIA VASCOLARE		
Pazienti senza fattori di rischio tromboembolici	NO - 1B	NO - 2B
Pazienti con fattori di rischio tromboembolici	SÌ – 1B	SÌ – 1B**
CHIRURGIA UROLOGICA		
Procedure a basso rischio o moderato	NO – 1B	Manca evidenza
Procedure maggiori	SÌ – 1B	SÌ – 1B
CHIRURGIA GINECOLOGICA		
Pazienti a basso rischio	NO – 1B	
Pazienti a rischio moderato	SÌ – 1B	
Pazienti ad alto rischio	SÌ – 1B	
CHIRURGIA ORTOPEDICA		
Protesi di anca	*SÌ – 1B	SÌ -1B
Protesi di ginocchio	*SÌ – 1B	SÌ - 1B
Frattura di anca	*SÌ – 1B	SÌ - 1B
Artroscopia diagnostica semplice	NO - 2B	NO - 2B
Chirurgia artroscopica con fattori di rischio	SÌ - 1B	
Paziente politraumatizzato	SÌ – 2C	
Chirurgia spinale elettiva con fattori di rischio trombo-embolico	SÌ – 2C	
Traumi midollo spinale	SÌ - 2C	
USTIONI	SÌ - 1C	
NEUROCHIRURGIA	SÌ – 2B	
PAZIENTI CON PATOLOGIE INTERNISTICHE (allettati, con fattori di rischio per tromboembolismo quali: scompenso di circolo, neoplasia attiva, pregresso TEV, etc.)	SÌ – 1B	SÌ – 1B
PAZIENTI CON PATOLOGIE NEOPLASTICHE		
Chirurgici (raccomandazioni secondo sottosezione chirurgia generale)	SÌ – 1B	SÌ – 1B
Ospedalizzati con patologia internistica (raccomandazioni secondo sottosezione pazienti internistici)	SÌ – 1B	SÌ – 1B
Catetere venoso centrale	NO - 1B	NO - 1B

1 A-B-C : raccomandazione forte
2 A-B-C : raccomandazione debole

* le linee guida suggeriscono un uso preferenziale delle EBPM in considerazione dell'aumentato rischio di sanguinamento da FPX.

** seconda scelta in caso di indisponibilità EBPM o controindicazioni

DIREZIONE REGIONALE
PROGRAMMAZIONE SANITARIA

VIA ROSA RAIMONDI
GARIBALDI, 7
00145 ROMA

TEL. +39.06.5168.1
FAX +39.06.5168.

Tabella 3

Indicazioni Autorizzate in Scheda Tecnica e Durata Terapia

Erogazione	INDICAZIONI/P.A.	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Parnaparina	Reviparina	Fondaparinux
Territorio	Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia ortopedica	7-10 gg	7 giorni (sostituzione anca fino a 35 gg)	7-10 gg	10 gg o +	10 gg o +	10 gg o +	5-9 gg (anca fino a 24 gg)
Territorio	Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale	7-10 gg	5 giorni	6-14 gg o +	7 gg o +	7 gg o +	7-10 gg o +	6-14 gg
Territorio	Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP			7-10 gg		10 gg o +		6-14 gg
Solo Ospedale	Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-ST		6 gg + giudizio medico (fino a 45 gg)	2-8 gg	6 gg			max 8 gg
Solo Ospedale	Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi	1 gg	1 gg	1 gg	1 gg			
Solo Ospedale	Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sovraslivellamento del segmento ST, inclusi pazienti da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo			1 gg				
	Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sovraslivellamento del segmento ST, inclusi pazienti in terapia medica			max 8 gg				max 8 gg
Solo Ospedale	Prevenzione degli eventi acuti in angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA)						1 gg	
Solo Ospedale	Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato							max 8 gg
Solo Ospedale	Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare	Durata 7 +/- 2 gg		10 gg			5-10 gg	5-7 gg (max 10 gg)
Ospedale/ Territorio	Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP)	Durata 7 +/- 2 gg	5 gg	min 6 gg (fino a 14 gg)	10 gg	7-10 gg (fino a 30gg)	5-10 gg	5-7 gg (max 10 gg)
	Fonte: Schede Tecniche Farmadati							

Legenda: laddove indicato per es. 10 gg o + si intende che può essere appropriato un trattamento di durata superiore ai 10 gg

DIREZIONE REGIONALE
PROGRAMMAZIONE SANITARIA

VIA ROSA RAIMONDI
GARIBALDI, 7
00145 ROMA

TEL. +39.06.5168.1
FAX +39.06.5168.

Tabella 4

Indicazioni Autorizzate in Scheda Tecnica e Costo Die Terapia

Erogazione	INDICAZIONI/P.A.	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Parnaparina	Reviparina	Fondaparinux
Ospedale/ Territorio	Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia ortopedica	Dose 3.500 UI Costo die Ospedaliero/ DP € 1,10/1,49	Dose 5.000 UI Costo die Ospedaliero/DP € 1,10/1,10	Dose 4.000 UI Costo die ospedaliero/ DP € 1,16/1,49	Dose 3.800/5.700 UI Costo die Ospedaliero/ DP € 1,16/1,98 e 2,03/2,63	Dose 4.250 UI Costo die Ospedaliero/DP € 0,33/1,73		Dose 2,5 mg Costo die Ospedaliero/D P € 1,71/1,71
Ospedale/ Territorio	Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale	Dose 2.500 UI Costo die Ospedale/Conve nzionata €0,91/3,06	Dose 2,500 UI Costo die Ospedale/Conve nzionata €1,10/2,52	Dose 4.000 UI Costo die Ospedaliero/Conv enzionata €1,16/5,45	Dose 2.850 UI Costo die Ospedale/Conven zionata €0,94/3,23	Dose 3.200 UI Costo die Ospedale/Conv enzionata €0,23/3,09	Dose 1.750 UI Costo die Ospedale/Convenz ionata €0,8/2,67	Dose 2,5 mg Costo die Ospedaliero/D P € 1,71/1,71
Ospedale/ Territorio	Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP			Dose 4.000 UI Costo die Ospedaliero/Conv enzionata €1,16/5,45		Dose 4.250 UI Costo die Ospedale7Conv enzionata €0,33/ 4,13		Dose 2,5 mg Costo die Ospedaliero/D P € 1,71/1,71
Solo Ospedale	Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-ST		Dose 10.000 UI x 2 Costo die Ospedaliero € 4,62	Dose 8.000 UI x 2 Costo die Ospedaliero €4,44	Dose 5.700 UI x 2 Costo die Ospedaliero €5,26			Dose 2,5 mg Costo die Ospedaliero € 1,71
Solo Ospedale	Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi	Dose 3.500 UI Costo Ospedaliero €1,49	Dose 5.000 UI Costo Ospedaliero €1,10	Dose 8.000 UI Costo Ospedaliero €2,22	Dose 5.700 UI Costo Ospedaliero € 2,63			
Solo Ospedale	Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sovrasilvellamento del segmento ST, inclusi pazienti da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo			Dose 10.000 UI x 2 Costo die Ospedaliero €5,24				
Solo Ospedale	Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sovrasilvellamento del segmento ST, inclusi pazienti in terapia medica			Dose 10.000 UI x 2 Costo die Ospedaliero €5,24				Dose 2,5 mg Costo die Ospedaliero € 1,71
Solo Ospedale	Prevenzione degli eventi acuti in angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA)						Dose 7.000 UI in bolo + 10.500 UI Costo ospedaliero €10,93	
Solo Ospedale	Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato						.	Dose 2,5 mg Costo die Ospedaliero € 1,71
Solo Ospedale	Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare	Dose 10.000 UI Costo die Ospedaliero €4,21		Dose 8.000 UI x 2 Costo die Ospedaliero €4,44			Dose 6.300 UI x 2 Costo die Ospedaliero € 4,07	Dose 7,5 mg Costo die Ospedaliero die € 3,80
Ospedale/ Territorio	Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP)	\	Dose 15.000 UI Costo die Ospedaliero/ Convenzionata €3,46/17,31	Dose 8.000 UI x 2 Costo die Ospedaliero/ Convenzionata €4,44/15,86	Dose 7.600 UI x 2 Costo die Ospedaliero/ Convenzionata €5,96/13,12	Dose 6.400 UI x 2 Costo die Ospedaliero/ Convenzionata €5,96/10,98	Dose 6.300 UI x 2 Costo die Ospedaliero/ Convenzionata €4,07/19,88	Dose 7,5 mg Costo die DP € 3,80
	Fonte: Schede Tecniche Farmadati							

Il confronto tra la spesa totale prodotta in convenzionata per tali categorie di farmaci nel primo semestre 2011 con omologo periodo 2010, ha visto un notevole incremento percentuale illustrato nella tabella seguente.

Tabella 5

V livello ATC	Spesa lorda 1° Sem 2010	Spesa lorda 1° Sem 2011	Variazione %
Enoxaparina	€ 9.608.790,55	€ 11.571.726,64	20,43%
Nadroparina	€ 2.854.202,33	€ 2.727.342,77	-4,44%
Parnaparina	€ 410.622,38	€ 402.144,44	-2,06%

DIREZIONE REGIONALE
PROGRAMMAZIONE SANITARIA

VIA ROSA RAIMONDI
GARIBALDI, 7
00145 ROMA

TEL. +39.06.5168.1
FAX +39.06.5168.

Reviparina	€ 316.646,78	€ 294.388,56	-7,03%
Bemiparina	€ 251.942,43	€ 263.755,35	4,69%
Dalteparina	€ 134.031,64	€ 150.538,81	12,32%
Fondaparinux	€ 1.197.048,07	€ 1.099.936,78	-8,11%
Totale	€ 14.773.284,18	€ 16.509.833,35	**11,75%**

Per quel che concerne l'utilizzo in profilassi negli interventi ortopedici maggiori (anca/ginocchio), le eparine nella Regione Lazio vengono dispensate tramite il progetto di contenimento della spesa farmaceutica Distribuzione in nome e per conto (DPC) con un acquisto a livello regionale con costi ridotti e dispensazione in farmacia aperta al pubblico con ricetta SSN, e la cui valorizzazione e il risparmio conseguito sono di seguito riportati in tabella.

Tabella 6

	1° Semestre 2011			
Principio Attivo	Confezioni	Spesa Acquisto in DPC	Eventuale Spesa in Convenzionata	Risparmio conseguito
Enoxaparina	33.721	€ 552.012,77	€ 1.102.676,70	€ 550.663,93
Nadroparina	8.466	€ 115.990,31	€ 271.684,26	€ 155.693,95
Parnaparina	1.297	€ 3.274,56	€ 33.282,38	€ 30.007,82
Reviparina	670	€ 18.981,80	€ 43.429,65	€ 24.447,85
Bemiparina	1.022	€ 18.801,39	€ 47.635,20	€ 28.833,81
Dalteparina	1.172	€ 7.127,62	€ 37.540,18	€ 30.412,56
Totale	46.348	€ 716.188,45	€ 1.536.248,37	**€ 820.059,92**

Inoltre con il nuovo Accordo DPC recepito con Decreto Commissariale U0017 del 23/03/2011 anche il Fondaparinux dal 01/06/2011 viene erogato in DPC in tutte le indicazioni autorizzate con un notevole risparmio per la Regione come evidenziato nella tabella sottostante.

	2° Semestre 2011			
Principio Attivo	Confezioni	Spesa Acquisto in DPC	Eventuale Spesa in Convenzionata	Risparmio conseguito
Fondaparinux	10.735	€ 255.767,47	€ 1.082.823,82	**€ 827.056,35**

Di conseguenza alla luce di quanto sopra esposto e del possibile risparmio derivante per il SSR si evidenzia che laddove possibile, un maggiore utilizzo del farmaco che nel rispetto delle indicazioni autorizzate presenta il miglior rapporto costo/beneficio, comporterebbe un notevole risparmio per la Regione pur garantendo qualità di cura all'assistito.

Tale documento è stato redatto dall'Area Politica del Farmaco Regione Lazio con il contributo scientifico della FADOI Lazio, AMCO Lazio, SIFCS Lazio e il Dipartimento Biotecnologia cellulare e Ematologia dell'Università degli Studi di Roma " La Sapienza".

BIBLIOGRAFIA

1) Elliott Cg, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism: Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. Chest 2000; 118, 1:33-8
2) Mismetti P, Laporte-Simitsidis S. Tardy, 8, Cucherat M, Buchmuller A, Juillart-Delsart D, Decousus H. Prevention of venous tromboembolism in internal medicine with unfractioned or low-molecular-weight heparin: a meta-analysis of randomized clinical trials. Thromb Haemost 2000; 83, 1:14-9
3) Anderson FA Jr., Tapson VF, Decousus H et al for the IMPROVE Investigators. IMPROVE, a Multinational Observational Cohort Study of Practices in Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely ill Medical Patients: A comparison with Clinical Study Patient Populations. Blood 2003; 11:319a.
4) Samama MM, Cohen AT, Darmon jy et al, for the Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Eng J Med 1999; 341; 11: 193-800
5) Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum: International Union of Angiology; Union International de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement(guidelines according to scientifc evidence). Int Angiol 2006;25; 2: 101-61
6) Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, et al, for the PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 2004; 110, 7:874-9
7) Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, Turpie AG, Egberts JF, Lensing AW; the ARTEMIS investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. Br Med J2006; 332, 7537:325-9.
8) Hirsh J, Guyatt G et aa Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8 Edition) Chest 2008; 133;71-109
9) American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9 Edition) Chest 2012

DIREZIONE REGIONALE
PROGRAMMAZIONE SANITARIA

VIA ROSA RAIMONDI
GARIBALDI, 7
00145 ROMA

TEL. +39.06.5168.1
FAX +39.06.5168.