Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida
TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEI PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con

Società Italiana di Ematologia

SISET

Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 16 giugno 2020

Coordinatore	Mario Mandala	Unità Melanoma, Oncologia Medica ASST Papa Giovanni XXIII	
Segretario	Maria Cristina Petrella	Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi	
Estensori	Anna Falanga	SISET	Immunoematologia e Medicina Trasfusionale – Università Milano Bicocca e Ospedale Papa Giovanni XXIII Bergamo
	Marcello Di Nisio		Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università G. D'Annunzio, Chieti
	Iris Parrini		Divisione di Cardiologia, Ospedale Mauriziano, Torino
	Cecilia Becattini		Medicina Interna Cardiovascolare, Università di Perugia
Revisori	Augusto B. Federici	SIE	Professore Associato di Ematologia Università degli Studi di Milano Direttore della Struttura Complessa (SC) di Ematologia e Medicina Trasfusionale Ospedale L. Sacco e Polo Universitario ASST Fatebenefratelli
	Anna Maria Ierardi	SIRM	Radiologia Diagnostica e Interventistica, ASST Santi Paolo e Carlo, Presidio San Paolo, Milano
	Walter Ageno		Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria– Varese
	Roberto Labianca		Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo
	Irma Bisceglia	ANMCO	Ambulatorio di Cardioncologia, Servizi Cardiologici Integrati A.O.S. CAMILLO-FORLANINI, ROMA
	Andrea Antonuzzo		UO Oncologia Medica 1 ssn, Polo oncologico Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
	Sandro Barni		Primario Emerito di oncologia, ASST BG Ovest, Ospedale di Treviglio
	Davide Imberti	SISET	Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Centro Emostasi e Trombosi, Ospedale Civile di Piacenza
	Antonella Delogu		Infermiera presso Ospedale Giovanni Paolo II - Olbia
Gruppo metodologico	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione

La riga d'intestazione della tabella è **arancione,** sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle prove sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione (2)
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfoadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	**Positiva forte**

(1) Qualità globale delle prove: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) **LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su quattro livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **può** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **non dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **non deve** essere preso inconsiderazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) **LA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √**.**

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

<table>
<tr><td colspan="7">QUESITO xx: …….</td></tr>
<tr><td colspan="7">RACCOMANDAZIONE:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Forza della raccomandazione:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</td></tr>
<tr><td colspan="4">Votazione forza raccomandazione</td><td colspan="3">Votazione bilancio Beneficio/Danno</td></tr>
<tr><td>Positiva forte</td><td>Positiva debole</td><td>Negativa debole</td><td>Negativa forte</td><td>Favorevole</td><td>Incerto</td><td>Sfavorevole</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">Implicazioni per le ricerche future:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Qualità delle prove
La qualità delle prove è stata giudicata ……. per i seguenti motivi:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Qualità globale delle prove: …….</td></tr>
</table>

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	**Positiva forte**
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* *La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.*
GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il *flow* della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All'interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l'acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l'intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

Lo scopo di queste linee guida è quello di documentare le relazioni clinico-epidemiologiche fra la patologia trombotica e le neoplasie solide, facendo il punto sulle acquisizioni ad oggi trasferibili nella pratica clinica, limitatamente ai seguenti aspetti:

-Screening per cancro occulto nei pazienti con TEV idiopatico.

-Profilassi del TEV nei pazienti neoplastici sottoposti ad interventi chirurgici, ospedalizzati per una problematica medica acuta o sottoposti a chemioterapia o ormonoterapia.

-Terapia del TEV nei pazienti con tumori solidi .

-Impatto sulla prognosi della terapia anticoagulante

Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE.

La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con rischio di sviluppare un tromboembolismo venoso o con diagnosi di troemboembolismo venoso senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche.

Tuttavia, per la valutazione di condizioni rilevanti per la gestione terapeutica (es età, comorbidità, presenza di sintomi, terapie concomitanti) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

Indice

1. Figure 9
2. Epidemiologia 15
3. Patogenesi 16
4. Screening per neoplasia nel pazienti con TEV idiopatico 18
5. Profilassi antitrombotica nei pazienti con cancro 20
   5.1 Profilassi della trombosi postoperatoria 20
   5.2 Profilassi della trombosi in corso di chemioterapia e ormonoterapia 25
   5.3 Profilassi delle trombosi da catetere 30
   5.4 Profilassi nel paziente ospedalizzato per evento medico acuto 31
6. Terapia del tromboembolismo venoso 33
   6.1. Terapia iniziale 33
   6.2. Terapia del TEV nel medio -lungo termine 37
   6.3 Durata del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici con TEV 43
   6.4 Terapia del TEV ricorrente 45
   6.5 Terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con trombosi splancnica 47
   6.6 Terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere 49
   6.7 Terapia anticoagulante nei pazienti con TEV e tumori cerebrali o metastasi cerebrali 50
   6.8 Utilizzo degli anticoagulanti nel paziente neoplastico e prognosi della malattia 52
7. Bibliografia 55

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)
Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi
Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2019. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.
Appendice 4: Conflitti di Interesse

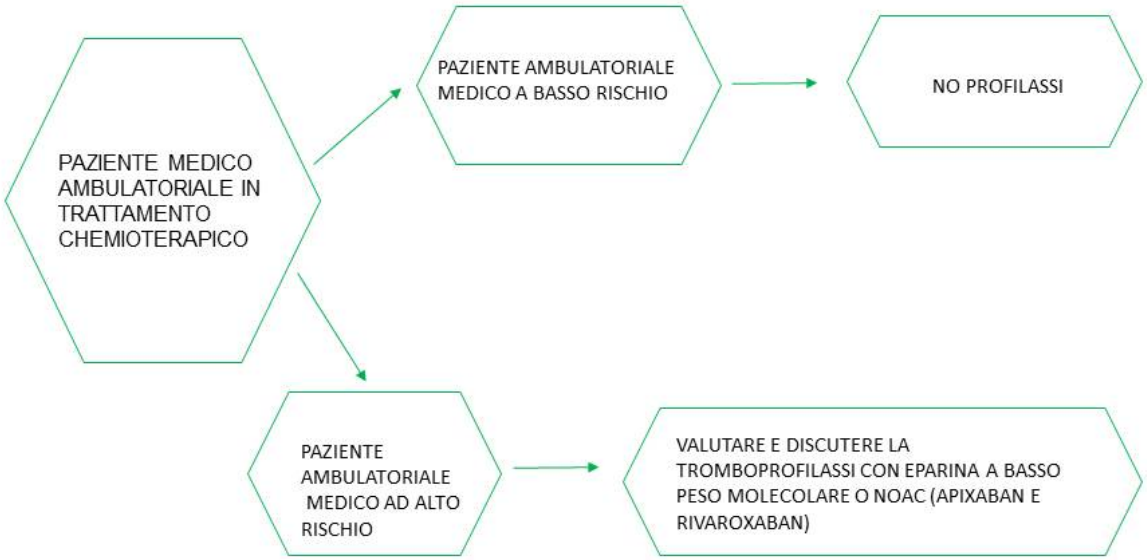
1. Figure

FIGURA 1: PROFILASSI DEL PAZIENTE CHIRURGICO



*EBPM ES: ENOXAPARINA 4000 UI ANTI Xa, DALTEPARINA 5000 UI ANTI Xa

FIGURA 2: TROMBOPROFILASSI PRIMARIA NEL PAZIENTE MEDICO AMBULATORIALE IN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO



Alto rischio: in accordo allo score di Khorana, in pazienti con pregressa trombosi idiopatica, NOAC: Nuovi anticoagulanti orali

FIGURA 3: TROMBOPROFILASSI PRIMARIA NEL PAZIENTE MEDICO OSPEDALIZZATO ALLETTATO O CON PATOLOGIA ACUTA



FIGURA 4: DURATA DELLA TERAPIA NEL PAZIENTE CON CANCRO DOPO 1 EPISODIO DI TROMBOEMBOLISMO VENOSO CARCINOMA MAMMARIO IN TERAPIA ADIUVANTE CON TAMOXIFENE

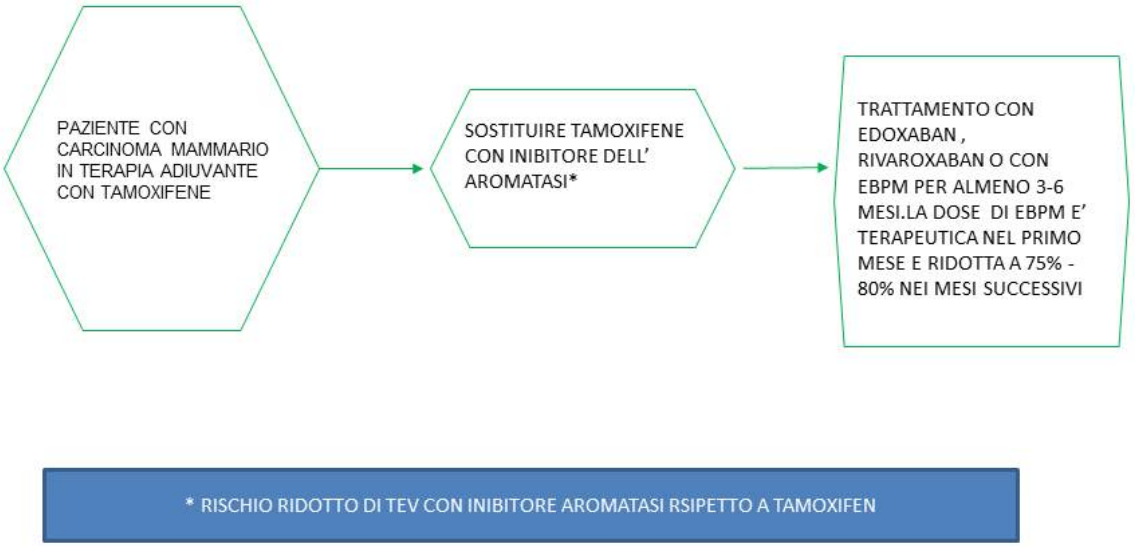


FIGURA 5: PAZIENTE CON CVC

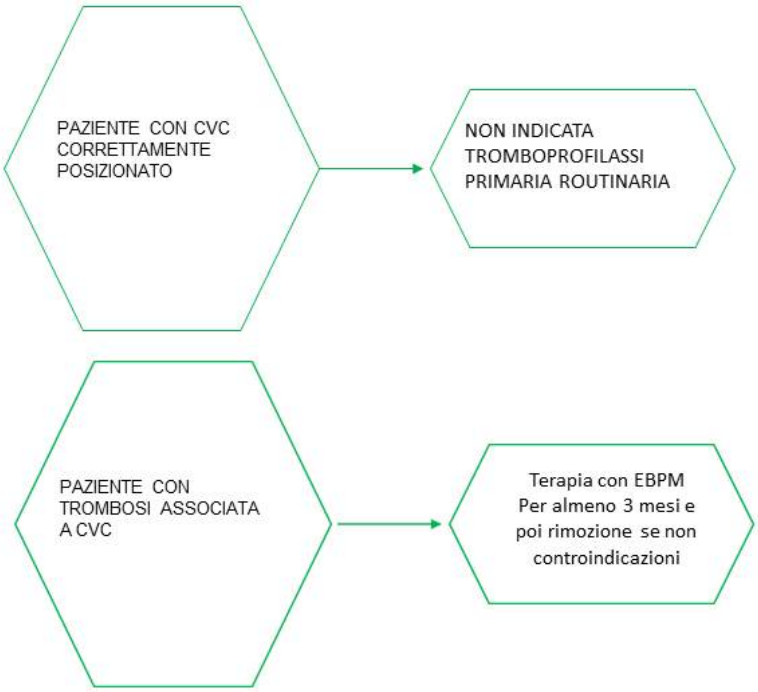
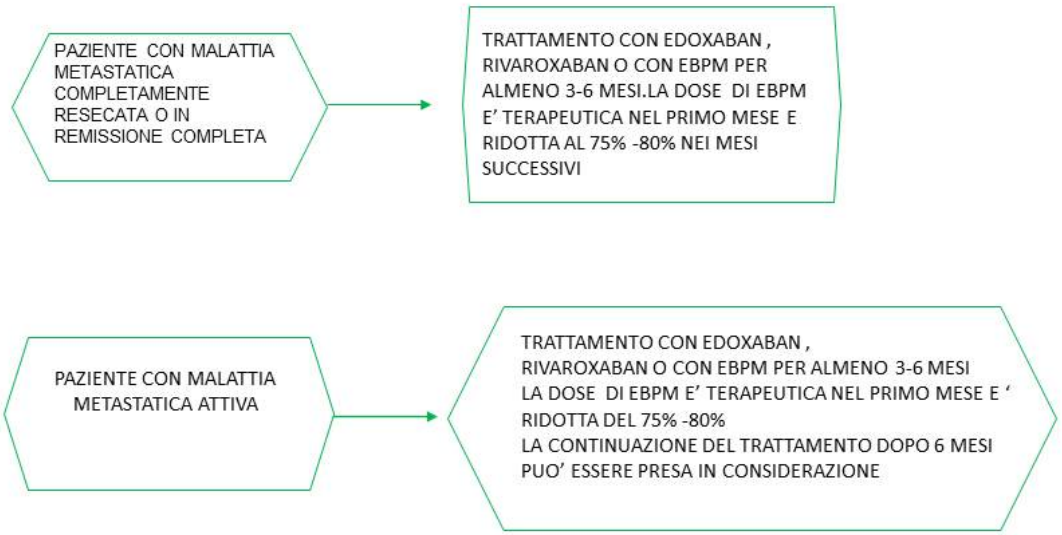


FIGURA 6 :DURATA DELLA TERAPIA NEL PAZIENTE CON CANCRO DOPO UN EPISODIO DI TROMBOEMBOLISMO VENOSO



DISORDINI TROMBOEMBOLICI E CANCRO
EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

2. Epidemiologia

Numerose evidenze supportano la correlazione tra cancro e trombosi:

1) gli studi autoptici hanno documentato una incidenza anche maggiore, rispetto agli studi ante mortem, di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP), nei pazienti oncologici rispetto ai pazienti non oncologici (1,2) il rischio di recidiva della trombosi è più elevato nei pazienti con cancro rispetto ai pazienti senza cancro (2,3) infine nella popolazione generale, i pazienti con una trombosi 'idiopatica' hanno un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia fino ad un anno dopo l'evento tromboembolico (3)

Nella popolazione generale l'incidenza annuale di un evento trombo-embolico è di circa 117 casi ogni 100.000 abitanti. La presenza di una neoplasia aumenta di circa quattro volte tale rischio, mentre nei pazienti che ricevono la chemioterapia il rischio è aumentato di circa sette volte (4).

Le alterazioni dei test di laboratorio dell'emostasi sono presenti in circa il 90% dei pazienti (5), mentre l'1-15% di loro sviluppa una trombosi sintomatica, che può variare dalla TVP, che è tipicamente associata ai tumori solidi, alla sindrome da coagulazione intravascolare disseminata, più frequente nelle leucemie acute e nelle neoplasie solide in fase avanzata. Il rischio trombotico è ulteriormente aumentato dagli interventi chirurgici, dalla somministrazione della chemioterapia e dell'ormonoterapia, e dalla presenza di cateteri venosi centrali (4).

I primi dati clinici relativi all'incidenza del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti affetti da tumori solidi derivano da studi eseguiti in pazienti affette da carcinoma della mammella. Negli Studi NSABP-14 e NSABP-20, che valutavano donne affette da carcinoma della mammella con recettori estrogenici positivi e linfonodi negativi, l'incidenza di TEV a 5 anni nelle pazienti che assumevano placebo, tamoxifene o tamoxifene e chemioterapia era pari allo 0.2%, 0.9% e 4.3% rispettivamente (6,7).

Nelle donne con linfonodi positivi che ricevono la chemioterapia l'incidenza riportata varia dall'1 al 10%; l'incidenza è risultata maggiore nelle donne in post-menopausa, soprattutto se trattate con chemioterapia e ormonoterapia concomitante (8). Indipendentemente dalla neoplasia di base, la maggioranza delle pazienti

sviluppa un TEV durante la terapia sistemica, sia ormono che chemioterapica (9). I pazienti con neoplasia del tratto gastrointestinale, del polmone, o affetti da gliomi maligni hanno un'elevata incidenza di TEV (10-30%), così come i pazienti con neoplasie onco-ematologiche: il 10% dei pazienti con linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin sviluppa un TEV (10).

Un rischio particolarmente elevato è stato riportato nei pazienti trattati con polichemioterapia in combinazione alla terapia antiangiogenica. La talidomide in combinazione con steroidi ad alto dosaggio e alla chemioterapia con antracicline incrementa il rischio di sviluppare un TEV nei pazienti con mieloma multiplo (28%) e nei pazienti affetti da carcinoma renale (43%) (11,12). Recenti dati sottolineano un rischio elevato di sviluppare trombosi venose e arteriose in pazienti con adenocarcinoma del colon-retto e nel carcinoma del polmone non a piccole cellule in fase avanzata, trattati con chemioterapia in combinazione a bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGF (VascularEndothelial Growth Factor), con spiccata attività antiangiogenica (13).

3. Patogenesi

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'insorgenza del TEV nei tumori solidi rientrano nella cosiddetta triade di Virchow, che include: 1) alterazioni dell'emostasi, 2) alterazioni della parete vasale e 3) la stasi ematica. A questi vanno aggiunte le alterazioni qualitative e quantitative delle piastrine e dei leucociti.

I pazienti neoplastici, come è noto, presentano uno stato di ipercoagulabilità di base, anche in assenza di trombosi clinicamente manifeste. Tale stato è caratterizzato da anomalie di uno o più test di laboratorio dell'emostasi, che dimostrano diversi gradi di attivazione subclinica della coagulazione in associazione alla crescita tumorale. Un ruolo importante nella patogenesi dello stato di ipercoagulabilità presente nelle neoplasie è attribuito alle proprietà protrombotiche delle stesse cellule tumorali (14,15). Tali cellule possono attivare la cascata coagulativa con un meccanismo diretto, mediante la produzione di sostanze procoagulanti come: 1) il "tissue factor" o tromboplastina tessutale, che è espressa costitutivamente da queste cellule e che forma un complesso con il fattore VII per attivare la cascata coagulativa; e 2) il "cancer procoagulant", che è

una cistein-proteasi identificata nelle cellule tumorali e nei tessuti fetali, ma non nei tessuti maturi differenziati, che attiva il fattore X in assenza del fattore VII (14,15).

Le cellule tumorali possono, altresì, attivare il sistema coagulativo attraverso meccanismi indiretti, determinando l'attivazione di altre cellule ematiche, come i monociti, le piastrine e le cellule endoteliali, inducendo, in queste cellule, l'espressione di un fenotipo procoagulante. Infatti, monociti, piastrine e cellule endoteliali entrano comunemente a far parte del network infiammazione-immunità e sono suscettibili di attivazione da parte delle citochine (IL-1, VEGF, TNF) prodotte dalle cellule tumorali. L'attivazione del complemento e la formazione di immunocomplessi possono anch'essi partecipare alla stimolazione dei monociti, che, una volta attivati, sono in grado di esporre il "tissue factor" sulla loro superficie ed indurre a loro volta i meccanismi della coagulazione. Infine, le cellule tumorali posseggono molecole di adesione di superficie, con le quali possono aderire direttamente ai leucociti, alle piastrine e alle cellule endoteliali, attivando tali cellule ed inducendo localmente la produzione di fibrina. Tutto ciò, insieme ad altri fattori generali, come la stasi da compressione da parte delle masse tumorali, la presenza di uno stato infiammatorio, la disprotidemia, le infezioni e l'allettamento, contribuiscono allo stato di ipercoagulabilità di questi pazienti, come evidenziato dall'incremento dei markers circolanti di attivazione della coagulazione. Nonostante le alterazioni di tali markers siano presenti nella maggioranza dei pazienti con cancro, non è stato ad oggi dimostrato il valore predittivo di trombosi della maggior parte di questi test nei pazienti oncologici.

Le terapie farmacologiche antitumorali come la chemioterapia tradizionale, la terapia ormonale, la terapia antiangiogenica e i farmaci biologici sono associati ad un'elevata incidenza di TEV (16).

Le evidenze più significative sull'associazione chemioterapia e TEV sono scaturite da studi in pazienti con tumore della mammella nelle quali la terapia ormonale con tamoxifene, la chemioterapia, la terapia combinata (chemioterapia + tamoxifene), lo stadio della malattia e lo stato menopausale, si associano all'incidenza del TEV. Tale incidenza è valutabile tra il 5% e il 17%, a seconda dello stadio della malattia e del tipo di terapia. Il rischio di TEV durante la chemioterapia e nel primo mese dopo la sospensione è rispettivamente di 10.8 e 8.4 volte superiore rispetto a quello di donne non sottoposte a chemioterapia. Tale rischio rimane cinque volte più elevato anche dopo i tre mesi. Diversamente, l'uso di inibitori delle aromatasi, rispetto al tamoxifene, non sembra associato ad una maggiore incidenza del TEV Un rischio

particolarmente elevato è stato riscontrato nei pazienti con malattia metastatica sottoposti a chemioterapia (17)

4. Screening per neoplasia nei pazienti con TEV idiopatico

Quesito 1: ***Nei pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico uno screening intensivo è più indicato rispetto ad uno screening minimale al fine di migliorare la prognosi dei pazienti con una successiva diagnosi di cancro?***

Una valutazione complessiva degli studi comparsi in letteratura nelle decadi passate, ha evidenziato come il rischio di neoplasie maligne occulte nel follow-up di pazienti con TEV idiopatico sia maggiore rispetto a quello evidenziato in pazienti con TEV secondario (18). Il rischio di neoplasia occulta nei pazienti con TEV idiopatico risulta compreso tra il 2% ed il 10%; questa variabilità deriva dalla differenza in età media nella popolazione oggetto dei vari studi e dal diverso periodo di osservazione dei pazienti (18).

Più del 60% di queste neoplasie viene identificato entro alcuni mesi dopo il TEV (19). Successivamente l'incidenza di cancro gradualmente diminuisce e ritorna al tasso atteso nella popolazione generale dopo 6-12 mesi (20).

Oggigiorno l'utilità e l'estensione di uno screening atto ad evidenziare eventuali neoplasie occulte è oggetto di ampio dibattito in quanto 1) non è stato definitivamente dimostrato quale sia il suo impatto sulla mortalità cancro correlata e 2) non vi è accordo su quale sia lo screening ideale da adottare.

Soltanto le linee guida NICE del 2012 hanno suggerito che, in pazienti di età superiore a 40 anni, con un primo episodio di TEV idiopatico, oltre ad uno screening routinario iniziale sia utile l'esecuzione di una TAC addomino-plevica ed una mammografia nelle donne (21).

Una opzione di orientamento diverso rispetto a tale condotta sembra essere suggerita da due studi pubblicati nella decade passata che hanno evidenziato come uno screening estensivo, effettuato al momento della diagnosi di TEV idiopatico, aumenti in maniera sensibile la diagnosi di cancro occulto nei pazienti con TEV idiopatico (22).

Infatti, lo studio prospettico condotto da Monreal e coll. ha evidenziato come, l'aggiunta di una ecografia addomino-pelvica e di alcuni marker tumorali ad uno screening routinario iniziale, siano in grado di evidenziare circa il 50% delle neoplasie occulte (20 - 23).

Lo studio prospettico randomizzato denominato SOMIT ha valutato l'impatto di uno screening diagnostico estensivo ampio, comprensivo anche della TAC addomino-pelvica, in pazienti con screening routinario iniziale negativo per neoplasia. Lo studio ha documentato un miglioramento della diagnosi di cancro occulto nei pazienti sottoposti ad uno screening estensivo (24).

In un recente studio multicentrico condotto da Robin e coll, pazienti con TEV idiopatico sono stati randomizzati ad eseguire uno screening limitato (esame obiettivo accurato, esami ematochimici di routine ed RX torace) oppure sottoposti alla stessa strategia limitata cui è stata associata una TC/PET. Questi autori hanno documentato come il numero di neoplasie che si sono evidenziate durante i 24 mesi di follow-up nei 186 pazient con screening estensivo negativo è risultato assai minore (1 neoplasia) (0,5%) rispetto a quello rilevato nei 193 pazienti che avevano eseguito il solo screening limitato risultato negativo (9 neoplasie) (4,7%) (absolute risk difference 4·1%, 95% CI 0·8 to 8·4, p=0·01) (25).

Recentemente lo studio SOME (22), lo studio Trousseau (26) e lo studio D'Acquapendente (27) hanno documentato che associando ad uno screening routinario iniziale (costituito da una attenta anamnesi, un accurato esame obiettivo, esami ematochimici di base, una radiografia del torace ed una mammografia nelle donne) una TAC addominale o toraco-addominale non si ottiene alcun valore aggiunto in termini di maggiori neoplasie evidenziate rispetto allo screening più limitato.

Complessivamente da questi studi si evince che una attenta anamnesi, un esame obiettivo accurato, gli esami ematochimici di base, una radiografia del torace ed una mammografia nelle donne, se non eseguita recentemente, sembrano costituire la base di una condotta clinica virtuosa. Eventualmente a tale valutazione essenziale andrebbero associate una ecografia addomino-pelvica e/o i test suggeriti dagli screening della medicina preventiva mirati per età e sesso, qualora non siano stati già eseguiti entro un anno dall'osservazione. Questa strategia sembra raggiungere gli stessi obiettivi diagnostici che si possono conseguire con indagini più sofisticate e più costose quali la TAC e la TC/PET.

Inoltre, tra i pazienti con TEV idiopatico, particolare attenzione dovrebbe essere riservata ai pazienti ≥ 60 anni, ai pazienti con precedenti episodi di TEV anche secondario ed ai pazienti fumatori (28).

Limiti:La maggior parte degli studi ha utilizzato metodiche diverse per lo screening, timing di valutazione clinica non uniforme, complessivamente pertanto vi è eterogeneità negli studi tale da non permette di poter identificare in maniera affidabile l'esatta definizione clinica operativa dello screening intensivo vs screening minimale.

Bilancio beneficio/danno: I dati non supportano l'utilizzo di uno screening estensivo, inclusi esami di secondo livello quali la TAC, la PET e marcatori circolanti. Non vi sono evidenze che uno screening estensivo migliori la sopravvivenza, mentre è verosimile che uno screening intensivo sia più costoso e aumenti l'ansia dei pazienti che vi sono sottoposti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con TEV idiopatico, l'utilizzo sistematico di uno screening intensivo per neoplasia non dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione	**Negativa debole**
COI :Nessun conflitto di interesse dichiarato		

5. Profilassi antitrombotica nei pazienti con cancro

1. *Profilassi del TEV postoperatorio*
2. *Profilassi del TEV in corso di chemioterapia e ormonoterapia*
3. *Profilassi delle trombosi da catetere*
4. *Profilassi del TEV nel paziente medico ospedalizzato per evento medico acuto*

5.1 Profilassi della trombosi postoperatoria

Quesito 2: ***Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica deve essere presa in considerazione la profilassi con anticoagulanti?***

Studi clinici hanno dimostrato che i pazienti con cancro sottoposti ad intervento chirurgico presentano un rischio di sviluppare un TEV doppio rispetto ai pazienti non oncologici (37% VS 20%), con un rischio di EP fatale che è circa quadruplicato (29).

Attualmente l'approccio standard alla profilassi perioperatoria si avvale dell'uso di mezzi fisici (calze elastiche) e della profilassi con eparina [eparina non frazionata (ENF), somministrata a basse dosi (5000 IU), iniziata 2 ore prima dell'intervento e proseguita ogni 8-12 ore dopo, oppure eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dose fissa in mono somministrazione, ogni 24 ore. Diversi studi, sebbene non disegnati ad hoc per pazienti sottoposti a chirurgia oncologica, suggeriscono una pari efficacia delle EBPM rispetto alla ENF nella profilassi perioperatoria (30 -34). Questi risultati sono stati confermati da uno studio randomizzato, multicentrico, disegnato per confrontare l'efficacia e la sicurezza della EBPM enoxaparina (40 mg/die) versus ENF (a basse dosi), nella profilassi del TEV in chirurgia oncologica addominale o pelvica in elezione (35) In questo studio sono stati inclusi pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico potenzialmente curativo per cancro addominale o pelvico. L'outcome primario era il TEV diagnosticato mediante venografia bilaterale o scintigrafia polmonare per la PE. Il follow-up è stato di tre mesi.

Sono stati randomizzati in totale 1115 pazienti, ma i venogrammi erano inadeguati in 460 pazienti (41,3per cento). L'incidenza di TEV (TVP alla flebografia e/o EP clinicamente manifesta) è stata del 18.2% nei pazienti in profilassi con ENF rispetto al 14.7% nel gruppo in profilassi con enoxaparina, indicando una sovrapponibilità dei due trattamenti (OR 0.78, 95% CI 051-1-19). Anche la sicurezza, valutata in termini di complicanze emorragiche, è risultata sovrapponibile fra i due gruppi di trattamento. Non ci sono state differenze nella mortalità a 30 giorni o 3 mesi (35)

Inoltre, l'efficacia delle EBPM nei pazienti sottoposti ad interventi di neurochirurgia è stata dimostrata da due studi randomizzati, i cui risultati mostrano la riduzione significativa degli eventi trombotici postoperatori in pazienti in profilassi con EBPM e calze elastiche rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo calze elastiche (36 ,37). Nei due studi citati i pazienti oncologici rappresentavano circa l'85% della popolazione trattata.

Sulla base delle evidenze scientifiche le EBPM sono oggi sempre più utilizzate rispetto alla ENF in questa indicazione e rappresentano la prima linea di terapia, anche in considerazione della maggiore maneggevolezza legata alla mono somministrazione giornaliera, il profilo farmacologico più favorevole e la minore associazione con la trombocitopenia da eparina.

Limiti: Sebbene lo studio Enoxacan sia stato disegnato ad hoc nei pazienti con cancro vi sono alcune limitazioni. La più importante limitazione è che circa il 40% dei pazienti non era valutabile per l'endpoint primario in quanto le venografie eseguite per la valutazione dell' endpoint primario erano inadeguate. Ad oggi non vi sono dati circa l'efficacia degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) nella profilassi antitrombotica in chirurgica oncologica.

Bilancio beneficio/danno: La profilassi antitrombotica riduce il rischio tromboembolico del paziente sottoposto a chirurgia oncologica, con un rischio emorragico maggiore e/o clinicamente significativo accettabile. Nell'ambito dei farmaci disponibili, le EBPM sono da preferire in quanto, rispetto all'eparina non frazionata, il loro rapporto rischio/beneficio è migliore sulla base della maggiore maneggevolezza legata alla mono somministrazione giornaliera, il profilo farmacologico più favorevole e la minore associazione con la trombocitopenia da eparina.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica, la profilassi con anticoagulanti dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione. (35)	**Positiva forte**
COI : nessun conflitto di interesse dichiarato		

Quesito 3: ***Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore è raccomandabile una dose elevata di EBPM rispetto a una dose bassa?***

Uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco (38) ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della EBPM dalteparina 5000 UI/die versus 2500 UI/die in pazienti sottoposti a chirurgia addominale in elezione (2097 pazienti arruolati). L'incidenza di trombosi nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica (il 65% della popolazione) era del 14.9% con la dose 2500 UI/die rispetto all'8.5% con la dose 5000 UI/die (IC 95% della differenza 2.1-8.9, $p<0.001$). L'incidenza di complicanze emorragiche è risultata simile con le due dosi di eparina, sebbene le emorragie maggiori fossero numericamente più frequenti nei pazienti randomizzati a ricevere 5000 UI vs 2500 UI di dalteparina. Questo studio ha dimostrato che i pazienti oncologici necessitano di una profilassi con dosaggio elevato di EBPM (38).

Limiti: Lo studio che dimostra un beneficio clinico della alta dose di EBPM ha incluso anche pazienti senza cancro (indirectness).

Bilancio beneficio/danno: La profilassi antitrombotica con dose più alta di EBPM riduce il rischio tromboembolico del paziente senza aumentare il rischio emorragico, pertanto il bilancio rischio/beneficio è considerato positivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore, un dosaggio profilattico più elevato di EBPM (es. Dalteparina 5000 UI/die, Enoxaparina 4000 UI/die) dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione. (38)	**Positiva forte**
COI : nessun conflitto di interesse dichiarato		

Quesito 4: ***Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore deve essere presa in considerazione una profilassi prolungata per ridurre il rischio tromboembolico?***

La durata standard della profilassi perioperatoria, a parte alcune eccezioni (come ad esempio la chirurgia ortopedica), è di circa una settimana dopo l'intervento, o, in genere, fino alla dimissione.

In pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore, l'incidenza di TVP post-operatoria confermata con flebografia viene molto ridotta estendendo la profilassi dopo la dimissione ospedaliera. Lo studio ENOXACAN II ha paragonato l'efficacia della EBPM enoxaparina 4000 UI/die somministrata per una settimana verso la stessa dose prolungata per quattro settimane dopo l'intervento, per la profilassi della trombosi in chirurgia oncologica addominale e pelvica in elezione. Lo studio prevedeva un trattamento in aperto per i primi 6-10 giorni seguito da un trattamento in doppio cieco con enoxaparina o placebo per un totale di 25-31 giorni. Dei 613 pazienti che sono stati reclutati, 609 hanno ricevuto una profilassi in aperto con enoxaparina nei primi 6-10 giorni. Di questi, 501 sono stati quindi assegnati in modo casuale alla profilassi enoxaparina continua (253 pazienti) o placebo (248 pazienti) e sono stati trattati durante la fase in doppio cieco. La durata media della terapia in doppio cieco è stata di 19,5 giorni nel gruppo placebo e 19,3 giorni nel gruppo enoxaparina.

La venografia non è stata eseguita o i risultati non sono stati valutati attendibili in 81 pazienti nel gruppo placebo e 88 pazienti nel gruppo enoxaparina. Questi pazienti sono stati pertanto esclusi dall'analisi di efficacia. Dei rimanenti 332 pazienti, 167 sono stati assegnati al placebo e 165 all'enoxaparina.

Tale studio, ha dimostrato che la profilassi con enoxaparina per quattro settimane è più efficace nel ridurre il TEV postoperatorio rispetto alla somministrazione per una sola settimana (12% vs 4.8%, RR 60% 95% IC 10-82%); il vantaggio si è mantenuto nei tre mesi successivi all'intervento (39). Tali dati sono stati confermati dallo studio FAME che ha utilizzato la EBPM dalteparina (40), e confermano i dati di uno studio prospettico precedentemente pubblicato, in cui i pazienti con cancro rappresentavano il 68.7% della casistica totale (41). Nello studio CAMBESURE sono stati arruolati 625 pazienti che dopo aver ricevuto 3500 UI di bemiparina per via sottocutanea una volta al giorno per 8 giorni, sono stati randomizzati a bemiparina o placebo per altri 20 giorni. È stata quindi eseguita la venografia al ventesimo giorno. La profilassi prolungata non ha ridotto significativamente l'incidenza dell'end-point primario di efficacia (TVP sintomatica o asintomatica, EP non fatale e morte per qualsiasi causa) rispetto alla profilassi per 8 giorni (riduzione del rischio relativo [RRR] 24.4%, IC 95% 23.7-53.8). Tuttavia, l'incidenza di episodi tromboembolici maggiori (TVP prossimale, EP non fatale o morti correlate al TEV) era statisticamente minore nei pazienti randomizzati a ricevere profilassi prolungata rispetto alla profilassi breve sia durante il periodo di trattamento in doppio cieco che durante il follow-up (4.6% vs 1.2% nel gruppo trattato con placebo e bemiparina rispettivamente, RRR 73.6%, 95% IC 6.6-92.5%). Non vi era differenza nel sanguinamento maggiore e minore (42)

Bottaro e colleghi hanno presentato i dati di una metanalisi degli studi pubblicati (43) i cui dati disponibili dimostrano che una profilassi per 4-5 settimane sia in grado di ridurre l'incidenza di TVP del 53% (dal 12.6% al 5.9%), mentre l'incidenza di TVP prossimali è ridotta del 75% (dal 4.9% all'1.2%) rispetto a quanto osservabile nel gruppo trattato per una settimana. Il rischio emorragico rimane sovrapponibile. Un altro studio randomizzato ha confrontato una settimana versus quattro settimane di profilassi dopo chirurgia laparoscopica per cancro del colon-retto.

Complessivamente 225 pazienti sono stati randomizzati. La TEV si è verificata in 11 su 113 pazienti randomizzati alla tromboprofilassi per una settimana (9,7%) e in nessuno dei 112 pazienti randomizzati a

profilassi estesa (P = 0,001). L'incidenza di TEV a 3 mesi è stata del 9,7% e dello 0,9% nei pazienti randomizzati rispettivamente alla profilassi con eparina eseguita per una o quattro settimane. Il tasso di sanguinamento era simile nei due gruppi di trattamento. Due pazienti sono deceduti durante il periodo di studio, 1 in ciascun gruppo di trattamento. La profilassi estesa ha ridotto pèrtanto il tasso di TEV sia alla fine del trattamento sia dopo tre mesi (44). Tuttavia, in quasi la totalità dei pazienti, le complicanze tromboemboliche erano costituite da TVP distali asintomatiche.

Sulla base dei dati disponibili, la profilassi prolungata è candidata a costituire un nuovo standard in questo tipo di chirurgia. Studi ulteriori dovranno stabilire se questo sia il regime ottimale di profilassi anche dopo interventi effettuati con tecniche mini-invasive (laparoscopia) e se i farmaci anticoagulanti orali potranno sostituire l'eparina nella profilassi estesa.

Limiti: Gli studi che dimostrano un beneficio clinico della profilassi antitrombotica prolungata non presentano limiti di rilievo. I dati sulle tecniche mininvasive sono limitati ad un solo studio e non vi sono attualmente evidenze sull'uso della profilassi prolungata con i DOAC.

Bilancio beneficio/danno: La profilassi antitrombotica prolungata riduce il rischio tromboembolico a lungo termine senza incremento significativo del rischio emorragico e pertanto il bilancio rischio/beneficio è considerato positivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore, la profilassi con EBPM fino a 4 settimane dopo l'intervento in presenza di fattori di rischio associati (allettamento prolungato, precedente TEV, obesità, ecc) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (39-40 ,42-41)	**Positiva Forte**
COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato		

PAZIENTE AMBULATORIALE

5.2 Profilassi della trombosi in corso di chemioterapia e ormonoterapia

I primi studi randomizzati che hanno valutato il ruolo della profilassi primaria antitrombotica hanno incluso pazienti non selezionati sulla base del rischio tromboembolico. Uno studio prospettico randomizzato ha dimostrato negli anni '90 l'efficacia della Warfarina a basse dosi (range INR tra 1.3 e 1.9) nel ridurre significativamente il rischio di TEV in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico in corso di chemioterapia (4.4% vs 0.6% senza e con profilassi, rispettivamente) (45). Tuttavia, la profilassi con warfarina è di difficile implementazione nella pratica clinica e tale schema non è stato mai adottato nella attività routinaria. Successivamente, gli studi randomizzati PRODIGE (46) , TOPIC I e II (47,49), il PROTECHT (48) hanno valutato l'efficacia dell'EBPM in pazienti affetti da diversi istotipi tumorale (mammella, polmone , celebrali, etc.) in corso di chemioterapia e radioterapia con riduzione di incidenza di TEV che oscillava dal 11% al 50 % nei pazienti trattati con EBPM verso placebo.

La riduzione degli eventi è stata particolarmente rilevante nei pazienti affetti da carcinoma del polmone (8.8% versus 3.5%). Un'analisi sulle neoplasie metastatiche del polmone provenienti dallo studio PROTECHT e dallo studio TOPIC II ha documentato una riduzione statisticamente significativa del TEV nei pazienti che assumevano EBPM (49).

In conclusione, questi primi studi hanno portato interessanti evidenze in merito al ruolo della profilassi antitrombotica in pazienti oncologici in chemioterapia. La meta-analisi di questo primo gruppo di studi ha dimostrato che la profilassi con EBPM riduce significativamente il rischio di TEV sintomatico (RR 0.54, IC 95% 0.38-0.75) (50). Tuttavia, l'incidenza di eventi osservata nei gruppi di controllo era bassa e la riduzione del rischio assoluto era del 2-3%, traducendosi in un NNT di 32. Inoltre, la metanalisi ha documentato un aumento non significativo del rischio di sanguinamento maggiore (RR 1.44, IC 95% 0.98-2.11) (50-51).

Studi successivi in pazienti neoplastici ambulatoriali con diversi tipi di neoplasie in corso di terapie antitumorali, hanno identificato alcuni fattori di rischio per TEV, che costituiscono il cosiddetto Khorana score: l'obesità, l'istotipo tumorale (carcinoma gastroenterico, polmonare o un linfoma), un valore di piastrine >350.000/l, la leucocitosi (>11.000/l), la terapia con fattore di crescita eritropoietico (44-45). I pazienti particolarmente a rischio di sviluppare TEV sono quelli con uno score ≥2.

Pertanto, la strategia per la profilassi del TEV nel paziente ambulatoriale in trattamento antineoplastico è cambiata, cercando di selezionare pazienti ad alto rischio di TEV. Due studi randomizzati controllati sono stati condotti in pazienti ambulatoriali con neoplasia in trattamento antineoplastico classificati ad alto rischio sulla base del Khorana score ≥2, utilizzando un DOAC per la prevenzione primaria del TEV (52-53) .

Lo studio AVERT, uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato in 574 pazienti ambulatoriali l'efficacia e sicurezza di apixaban (2,5 mg due volte al giorno) nella prevenzione primaria del TEV. I pazienti sono stati inclusi sulla base di un punteggio del Khorana score ≥2, leggermente modificato per includere pazienti con tumore cerebrale e mieloma. Apixaban ha ridotto significativamente l'incidenza di TVP prossimale sintomatica degli arti superiori o inferiori, EP sintomatica o incidentale o morte correlata a TEV rispetto al placebo (4.2% vs 10.2% con apixaban vs placebo, HR 0.41; IC 95% 0.26-0.65). La profilassi con apixaban era associata ad un rischio significativamente aumentato di sanguinamento maggiore (3.5% vs 1.8% con apixaban vs placebo, HR 2.00; IC 95% 1.01-3.95). Il NNT per prevenire un evento di TEV è risultato pari a 17 e il NNH pari a 59 (54).

Il CASSINI, studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco su 841 pazienti ambulatoriali con neoplasia localmente avanzata o metastatica, punteggio del Khorana score ≥2 e candidati ad iniziare un nuovo regime di terapia antineoplastica sistemica, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban nella prevenzione primaria di TVP prossimale degli arti inferiori sintomatica o rilevata mediante screening, TVP distale degli arti inferiori sintomatica o TVP prossimale degli arti superiori o EP o morte correlata a TEV . I pazienti sono stati randomizzati a rivaroxaban 10 mg una volta al giorno o placebo per 6 mesi. Lo studio prevedeva ecografie bilaterali degli arti inferiori all'arruolamento, a 8, 16 e 24 settimane. Rivaroxaban si è associato ad una riduzione non significativa dell'outcome primario (6.0% vs. 8.8% rivaroxaban vs placebo, HR 0.66; IC al 95% 0.40-1.09) e ad un incremento non significativo del rischio di sanguinamento maggiore (2.0% vs 1.0% con rivaroxaban vs placebo, HR 1.96; IC al 95%, 0.59-6.49). Il NNT con rivaroxaban è risultato pari a 35 e il NNH pari a 101 (55).

Una recente meta-analisi di Becattini et al. ha incluso anche due studi Avert e Cassini ed uno studio di fase II con apixaban. La profilassi anticoagulante ha ridotto l'incidenza di TEV del 49% (IC 95% 0.43-0.61). La

riduzione del TEV si conferma limitando l'analisi ai tre studi con anticoagulanti orali diretti (OR 0.49; IC 95% 0.33-0.74) (54).Nell'analisi comprensiva di tutti gli studi non si è osservato un aumento significativo del sanguinamento maggiore (OR 1.30, IC 95% 0.98-1.73). La riduzione di TEV è stata confermata in pazienti con neoplasia del polmone (OR 0.42, IC 95% 0.26-0.67), del pancreas (OR 0.26; IC 95% 0.14-0.48), e nel gruppo dei pazienti stimati ad alto rischio. (56).

Nell'analisi comprensiva di tutti gli studi non si è osservato un aumento significativo del sanguinamento maggiore (OR 1.30, IC 95% 0.98-1.73). La riduzione di TEV è stata confermata in pazienti con neoplasia del polmone (OR 0.42, IC 95% 0.26-0.67), del pancreas (OR 0.26; IC 95% 0.14-0.48), e nel gruppo dei pazienti stimati ad alto rischio. Nella metanalisi di Di Nisio et al. EBPM ha ridotto significativamente l'incidenza di TEV sintomatica (HR 0.54, IC 95% 0.38-0.75;) con un rischio più elevato (non statisticamente significativo) del 44% di eventi emorragici maggiori (HR 1.44 , IC 95% 0.98-2.11). Nei pazienti con mieloma multiplo, EBPM è stata associata a una significativa riduzione del TEV sintomatico rispetto a VKA (HR 0.33, IC 95% 0.14-0.83), mentre la differenza tra EBPM e aspirina non è risultata statisticamente significativa (HR 0.51, IC 95% da 0.22-1.17). Non sono stati osservati sanguinamenti maggiori nei pazienti trattati con EBPM o VKA e ve ne sono stati in meno dell'1% di quelli trattati con aspirina. Rispetto al placebo, VKA è stato associato a una riduzione non statisticamente significativa di TEV sintomatico (HR 0.15, IC 95% 0.02-1.20) (57-58).

GRADE Quesito 5: ***Nei pazienti ambulatoriali con tumori solidi selezionati per l'elevato rischio tromboembolico, la profilassi antitrombotica deve essere considerata in tutti i pazienti che ricevono un trattamento chemioterapico?***

RACCOMANDAZIONE:
Nei pazienti ambulatoriali con tumori solidi selezionati per l'elevato rischio tromboembolico, che ricevono un trattamento chemioterapico ,la profilassi primaria può essere presa in considerazione sia con EBPM che con apixaban o rivaroxaban

Forza della raccomandazione:**POSITIVA DEBOLE**

La meta-analisi di Di Nisio ha valutato l'impatto della tromboprofilassi primaria in studi che hanno incluso pazienti con cancro trattati con terapia medica sistemica, suggerendo che la profilassi con EBPM riduce significativamente il rischio di TEV sintomatico (RR 0.54, IC 95% 0.38-0.75) 48). Tuttavia, l'incidenza di eventi osservata nei gruppi di controllo è risultata bassa e la riduzione del rischio assoluto è stato pari al 2-3%, traducendosi in un NNT di 32. Inoltre, la metanalisi ha documentato un aumento non significativo del rischio di sanguinamento maggiore (RR 1.44, IC 95% 0.98-2.11) (50).
Studi successivi in pazienti neoplastici ambulatoriali hanno incluso pazienti con elevato Khorana score ≥2.
Nello studio AVERT, Apixaban ha ridotto significativamente l'incidenza di TEV rispetto al placebo (4.2% vs 10.2% con apixaban vs placebo, HR 0.41; IC95% 0.26-0.65). La profilassi con apixaban si è associata ad un rischio significativamente aumentato di sanguinamento maggiore (3.5% vs 1.8% con apixaban vs placebo, HR 2.00; IC 95% 1.01-3.95). L'NNT per prevenire un evento di TEV è risultato pari a 17 e l'NNH pari a 59(56).Nello studio CASSINI Rivaroxaban ha ridotto in maniera non statisticamente significativa l'incidenza di TEV (6.0% vs. 8.8% rivaroxaban vs placebo, HR 0.66; IC al 95% 0.40-1.09) con un incremento non significativo del rischio di sanguinamento maggiore (2.0% vs 1.0% con rivaroxaban vs placebo, HR 1.96; IC al 95%, 0.59-6.49). L'NNT con rivaroxaban è risultato pari a 35 e l'NNH pari a 101 (55).

Votazione forza raccomandazione				**Votazione bilancio Beneficio/Danno**		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**6**	**0**	**0**	**6**	**0**	**0**

Implicazioni per le ricerche future**: Sono necessari studi prospettici randomizzati ad hoc che valutino la tromboprofilassi per specifici tumori e terapie. Sono inoltre auspicabili studi di fase 3B e 4 al fine di valutare il rischio di sanguinamento con DOAC nei pazienti con carcinomi gastrointestinali e le interazioni farmacologiche con farmaci quali ad esempio gli inibitori delle tirosin kinasi**

Qualità delle prove
La qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi: alto rischio di performance e detection bias

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

COI:nessun conflitto di interesse dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

5.3 Profilassi delle trombosi da catetere

Quesito 6: ***Nei pazienti portatori di catetere venoso centrale è indicata una profilassi antitrombotica?***

La TVP degli arti superiori associata al posizionamento di CVC a lungo termine per la somministrazione della chemioterapia, è stata per lungo tempo oggetto di valutazione ed il ruolo della profilassi antitrombotica in questo ambito rimane controverso con una discrepanza nei risultati tra vecchi e nuovi studi sull'argomento. Alcuni studi eseguiti nelle decadi passate hanno dimostrato che la EBPM o la warfarina riducevano significativamente gli episodi di TVP caterere-correlati e riportavano una incidenza di eventi fino al 14% in assenza di profilassi (59-61). Studi più recenti hanno ridimensionato il problema, limitando al 4-5% l'incidenza di eventi in assenza di profilassi e documentando una differenza non significativa dell'incidenza di TEV tra pazienti che ricevevano e quelli che non ricevevano la profilassi (62-63). La possibile spiegazione della discrepanza di dati tra i vecchi e i nuovi studi può essere dovuta al fatto che l'introduzione di nuovi cateteri ottenuti con materiali meno trombogenici, un miglioramento delle tecniche di inserzione, un maggiore expertise possano aver ridotto il rischio di TEV (64). Infine, almeno una meta-analisi suggerisce che i i catetere centrali ad inserimento periferico ecoguidato (**PICCs**, cioè "Peripherally Inserted Central Catheters) sono associati ad un maggior rischio di TEV rispetto ai cateteri venosi centrali inseriti centralmente e che tale rischio è particolarmente elevato nei pazienti con cancro (65).

Sulla base delle evidenze non vi è indicazione per una profilassi routinaria in pazienti neoplastici con CVC.

Limiti: Gli studi a disposizione sono eterogenei in termini di disegno dello studio, endpoints, tipologia di CVC. Negli ultimi anni l'incidenza di TEV correlata a CVC si aggira intorno al 3%. Pertanto, il ruolo della profilassi antitrombotica è diventato quanto mai dubbio.

Bilancio beneficio/danno: In considerazione della bassa incidenza di eventi tromboembolici con i cateteri di nuova generazione, il maggior expertise degli operatori, i risultati dei trials finora condotti, il rapporto beneficio/rischio non giustifica l'utilizzo della profilassi primaria nei pazienti con CV.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti neoplastici portatori di catetere venoso centrale, l'impiego routinario di una profilassi con EBPM non deve essere preso in considerazione (62)	**Negativa forte**
COI : Nessun conflitto dichiarato		

5.4 Profilassi nel paziente ospedalizzato per evento medico acuto

Quesito 7: ***Nei pazienti ospedalizzati l'utilizzo della profilassi primaria con anticoagulanti dovrebbe essere preso in considerazione?***

L'utilizzo della profilassi per il TEV è basato su consolidate evidenze scientifiche nella chirurgia oncologica e in specifiche situazioni cliniche in medicina interna. Senza profilassi, l'incidenza di TEV in pazienti ospedalizzati varia dal 10 al 40%. Si stima che il 10% dei decessi ospedalieri è attribuibile ad EP. È importante notare che buona parte di tali eventi si verifica dopo la dimissione dei pazienti. Le esacerbazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'insufficienza cardiaca classe NYHA III e IV, la sepsi, l'età avanzata, l'anamnesi positiva per TEV, il cancro e l'allettamento sono tutti fattori di rischio per lo sviluppo di TEV nei pazienti ospedalizati. Tre studi clinici randomizzati hanno inizialmente valutato l'efficacia della profilassi primaria nei pazienti ospedalizzati per una patologia acuta. Lo studio MEDENOX e lo studio PREVENT (66) hanno utilizzato rispettivamente l'enoxaparina e la dalteparina, mentre lo studio ARTEMIS ha utilizzato il fondaparinux (67). La percentuale di pazienti oncologici inclusi è risultata pari al 10-15% della casistica. Tutti e tre gli studi hanno dimostrato che la profilassi riduce l'incidenza di TEV in questi pazienti come nei pazienti senza cancro. Nello studio MEDENOX, l'enoxaparina a 20 o 40 mg/die è stata confrontata con il placebo in 1102 pazienti medici ospedalizzati, la maggior parte dei quali con scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria acute o infezione in atto. L'enoxaparina 40 mg/die s.c. è stata in grado di ridurre l'incidenza di TEV al 5,5% dei casi rispetto al 15% in quelli trattati con placebo o enoxaparina 20 mg. Risultati simili sono stati riportati negli altri due studi. Nello studio MEDENOX è stata eseguita un'analisi specifica nel sottogruppo di pazienti con cancro che ha dimostrato come l'impiego di enoxaparina 40 mg/die s.c. consenta di ridurre di circa il 60% il TEV. Sebbene tali studi non siano stati disegnati ad hoc su una popolazione oncologica è opinione comune che sulla base dei loro risultati i pazienti oncologici

ospedalizzati debbano ricevere una profilassi del TEV con anticoagulanti, a meno che non coesistano controindicazioni di tipo emorragico.

Per di più lo studio CERTIFY, che ha confrontato l'EBPM certoparina (3000 UI/die) con ENF (5000 UI tre volte al giorno) nella prevenzione del TEV nei pazienti con cancro ospedalizzati per una problematica medica, ha documentato pari efficacia e sicurezza (68).

Infine, uno studio clinico denominato EXCLAIM ha dimostrato che la profilassi con enoxaparina estesa fino a 28 ± 4 giorni sembrerebbe più efficace rispetto ai classici 10 ± 4 giorni a scapito tuttavia di un aumentato rischio emorragico (69). Un'analisi nei pazienti con cancro ha confermato il vantaggio anche in tale gruppo (70). Lo studio comunque non è stato disegnato per il paziente oncologico, per cui il problema della durata della profilassi dei pazienti ospedalizzati con cancro rimane ancora non risolto.

Assai sorprendentemente una recente meta-analisi di Carrier et al. ha evidenziato che la profilassi con EBPM nei pazienti neoplastici ospedalizzati, confrontata con il placebo, non riduce in maniera statisticamente significativa il rischio di TEV (RR 0,91 95% CI 0,21-4,0); questo si è dimostrato particolarmente evidente nei pazienti che assumevano il fondaparinux (71). Questa metanalisi ha diverse limitazioni tra cui l'eterogeneità degli studi e il numero relativamente basso dei pazienti inclusi.

In contrasto con questo dato altri autori hanno evidenziato come, nei pazienti con patologia medica acuta, cancro attivo e fattori di rischio aggiuntivi (Padua predictive score maggiore o uguale a 4), la profilassi con EBPM sia in grado di ridurre significativamente il rischio di TEV (RR 0,32 95%CI 0.14-0,71) (72).

Limiti: Tutti gli studi finora pubblicati hanno arruolato pazienti oncologici e non oncologici e solo alcuni hanno fornito dati per il sottogruppo con cancro. Attualmente non vi sono dati che supportino l'utilizzo dei DOAC nella profilassi del paziente con cancro attivo ospedalizzato per un evento acuto.

Bilancio beneficio/danno: La profilassi antitrombotica riduce il rischio di un evento tromboembolico nei pazienti con cancro attivo, patologia internistica acuta e/o allettati e pertanto il bilancio rischio/beneficio è considerato positivo

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti oncologici ospedalizzati per una problematica medica e/o allettati, l'utilizzo della profilassi primaria con anticoagulanti (EBPM, Fondaparinux) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (67,71,72)	**Positiva forte**
COI : Nessun conflitto dichiarato		

6. Terapia del tromboembolismo venoso

6.1. Terapia iniziale

Quesito 8 : ***Nei pazienti oncologici con TEV acuto la terapia anticoagulante iniziale deve essere effettuata con ENF, EBPM, fondaparinux, rivaroxaban o apixaban?***

Il trattamento della fase acuta (primi 5-10 giorni di terapia) del TEV in pazienti con cancro non differisce da quello dei pazienti senza cancro e consiste in una fase iniziale in cui si somministra eparina (ENF o EBPM). L'ENF viene somministrata in un bolo iniziale di 5000 UI seguito dall'infusione endovenosa continua di dosi variabili, aggiustate in modo da ottenere e mantenere, un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) pari a 1.5-2.5 volte il valore basale. Le EBPM vengono invece somministrate in dosi fisse, aggiustate al peso corporeo, per via sottocutanea una o due volte al giorno. Esse hanno la stessa efficacia e sicurezza dell'ENF nel trattamento iniziale del TEV (73-75) . Anche nei pazienti oncologici i due trattamenti, EBPM versus ENF, nella fase iniziale, risultano sovrapponibili nel prevenire le recidive trombotiche. Una meta-analisi ha dimostrato che l'EBPM è superiore nel ridurre il rischio di TEV ricorrente rispetto agli AVK. Una recente meta-analisi comprensiva di 15 studi randomizzati, ha suggerito inoltre che l'EBPM è probabilmente associata a una riduzione della mortalità a 3 mesi senza significativo effetto sulle recidive di TEV rispetto all' ENF (76-77) . Pertanto, alla luce della potenziale riduzione della mortalità e della maggiore maneggevolezza, le EBPM possono essere considerate lo standard terapeutico per la terapia iniziale del TEV, mentre ENF e fondaparinux rappresentano potenziali alternative.

Le EBPM rimangono controindicate nei pazienti con insufficienza renale severa per i quali viene raccomandato l'impiego dell'eparina non frazionata.

Nel recente studio Select-D (78) sono stati arruolati 406 pazienti con cancro attivo e TEV, sia sintomatico che incidentale, randomizzati a ricevere dall'inizio rivaroxaban (15 mg due volte al giorno per le prime tre settimane, seguito da 20 mg una volta al giorno) oppure dalteparina, per un periodo complessivo di trattamento di sei mesi. L'end-point principale di efficacia dello studio era costituito dalla percentuale di recidive di TEV a sei mesi, mentre l'endpoint di sicurezza era rappresentato dalla percentuale di complicanze emorragiche sia maggiori che clinicamente rilevanti non maggiori durante il periodo di trattamento. Rivaroxaban ha mostrato una riduzione statisticamente significativa delle recidive sintomatiche di TEV (11.0% versus 4.0%), ma un aumento statisticamente significativo del tasso di emorragie non maggiori clinicamente rilevanti (13.0% versus 4.0%). La percentuale di emorragie maggiori è risultata incrementata nel gruppo rivaroxaban sebbene in maniera non statisticamente significativa (6.0% versus 4.0%). Le complicanze emorragiche non-maggiori clinicamente rilevanti erano prevalentemente a carico dell'apparato gastrointestinale e dell'apparato urinario. Alla luce dei risultati dello studio Select-D, anche il rivaroxaban potrebbe essere preso in considerazione per la fase acuta di trattamento del TEV nei pazienti oncologici. L'aumentato rischio di complicazione emorragiche in pazienti con neoplasie gastrointestinali e del tratto genitourinario andrà bilanciato con i possibili benefici derivanti da una possibile migliore efficacia e maggiore aderenza alla terapia orale, valutando con attenzione le preferenze del paziente stesso.

Limiti: Gli studi randomizzati disponibili finora hanno incluso sia pazienti oncologici che non oncologici, per cui non vi sono dati specifici nei pazienti con tumore. I dati con i DOAC sono limitati ad uno studio pilota di piccole dimensioni che non ha riportato l'incidenza di TEV e di emorragia durante la fase acuta.

Bilancio beneficio/danno: Sebbene manchino dati specifici per la terapia acuta del TEV nel paziente oncologico, il trattamento anticoagulante in questa fase riduce il rischio di TEV ricorrente e pertanto il bilancio rischio/beneficio è considerato positivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nel paziente oncologico il trattamento iniziale del TEV include l'EBPM, ENF, fondaparinux e rivaroxaban (78)	**Positiva forte**
Moderata	Se viene iniziata la terapia parenterale, l'EBPM è preferibile sulla ENF e fondaparinux per i primi 5-10	**Positiva forte**

	giorni (78)	
Bassa	Nel paziente oncologico con insufficienza renale severa (definita come clearance della creatinina < 30 ml/min), l'eparina non frazionata è preferibile all'EBPM e al fondaparinux (78)	**Positiva forte**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 9: ***Nei pazienti oncologici con TEV acuto è indicato l'uso del filtro cavale?***

In pazienti oncologici con TEV acuto e controindicazioni alla terapia anticoagulante, l'impiego del filtro cavale potrebbe rappresentare l'unica opzione terapeutica per ridurre il rischio di EP. L'uso del filtro cavale, tuttavia, può essere gravato da una serie di complicazioni tra le quali la trombosi cavale, l'emorragia retroperitoneale, la perforazione del vaso o il dislocamento del filtro. In due grossi studi randomizzati condotti in pazienti non oncologici, l'uso del filtro cavale in aggiunta alla terapia anticoagulante non è risultato associato ad una riduzione dell'EP (ricorrente) o della mortalità rispetto alla sola terapia anticoagulante (79-80) In una revisione sistematica della letteratura che ha incluso 11 studi per un totale di oltre 4,204 pazienti, l'uso del filtro cavale è risultato associato ad una riduzione dell'EP ricorrente, ad aumento del 70% della TVP e ad un decremento non significativo della mortalità globale associata ad EP (81). In uno studio di popolazione condotto in California su 2,747 pazienti con tumore attivo ospedalizzati per TEV acuto, l'inserimento del filtro cavale non ha ridotto la mortalità ad un mese dal primo evento trombotico né il rischio di EP, mentre sembrava aumentare significativamente il rischio di TVP ricorrente (82).

Limiti: La maggior parte degli studi presenta dimensioni relativamente esigue e limiti metodologici significativi ed inoltre nessuno studio randomizzato ha considerato esclusivamente pazienti oncologici.

Bilancio beneficio/danno: Alla luce dei dati disponibili soprattutto nella popolazione senza cancro attivo, l'impiego di filtri cavali rimovibili andrebbe valutato caso per caso in pazienti oncologici con TEV acuto che presentano controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante quali un sanguinamento in atto o un rischio emorragico molto elevato o che presentano una progressione del TEV nonostante adeguata terapia anticoagulante. Sebbene il filtro cavale andrebbe tolto non appena iniziata o ripresa la terapia anticoagulante,

le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che soltanto una piccola proporzione dei filtri rimovibili viene effettivamente rimossa (83).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	L'inserimento routinario del filtro cavale in pazienti oncologici con TEV acuto che ricevono terapia anticoagulante non deve essere preso in considerazione (83)	**Negativa forte**
Moderata	L'inserimento del filtro cavale può essere considerato in pazienti oncologici con TEV acuto e controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante o in aggiunta alla terapia anticoagulante in pazienti con progressione del TEV nonostante adeguata terapia (83)	**Positiva debole**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Terapia del tromboembolismo venoso acuto in pazienti oncologici con trombocitopenia

Il trattamento anticoagulante del TEV in pazienti oncologici è reso difficile dal rischio di ricorrenza trombotica e dalle complicazioni emorragiche, evenienze entrambe più frequenti rispetto al paziente non oncologico (84-85). Uno dei fattori che può contribuire all'aumento del rischio emorragico è la trombocitopenia, transitoria o persistente, prodotta da molteplici meccanismi tra i quali ad esempio la chemioterapia e radioterapia, l'invasione midollare o la coagulazione intravascolare disseminata. La presenza di trombocitopenia è stata associata ad un aumentato rischio emorragico e non sembra offrire protezione dal rischio tromboembolico (14). La decisione di intraprendere o meno una terapia anticoagulante in pazienti oncologici trombocitopenici deve quindi necessariamente considerare non solo il livello di conta piastrinica, ma anche il rischio di ricorrenza trombotica e la presenza di eventuali fattori aggiuntivi di rischio emorragico quali ad esempio alterazioni della funzionalità renale o epatica o la presenza di secondarismi cerebrali. Sulla base di pochi dati provenienti da analisi retrospettive e case-series, viene generalmente suggerita una terapia anticoagulante a dosi piene per valori di conta piastrinica superiori a 50 x 10^9 /L, mentre strategie diverse sono state proposte in pazienti con valori inferiori a 50 x 10^9 /L (86-91). Durante i primi 30 giorni dopo un evento trombotico ad elevato rischio di ricorrenza come ad esempio una TVP prossimale degli arti o un'EP a carico di rami segmentari o più prossimali, potrebbe essere considerato un approccio con terapia anticoagulante a dosi piene e trasfusioni piastriniche per mantenere la conta piastrinica a circa 40-50 x 10^9

/L. Nei pazienti invece con un evento trombotico a basso rischio di ricorrenza quale ad esempio una TVP distale o EP sub-segmentaria isolata, dosi profilattiche o intermedie di EBPM potrebbero essere prese in considerazione per valori di conta piastrinica fino a 25 x 10^9 /L, al di sotto dei quali andrebbe valutata la temporanea sospensione della terapia (92).

Dopo il primo mese di trattamento, l'uso di dosi profilattiche o intermedie di EBPM potrebbe essere impiegato in pazienti con valori di conta piastrinica compresi tra 25 e 50 x 10^9 /L. Per valori inferiori si dovrebbe considerare la sospensione della terapia ed eventuale ripresa della stessa quando i livelli tornano al di sopra di 25 x 10^9 /L.

6.2. Terapia del TEV nel medio-lungo termine

Quesito 10: ***Nei pazienti oncologici con TEV è indicata una terapia anticoagulante di almeno 3-6 mesi con EBPM o con DOAC?***

La terapia standard, nei pazienti non neoplastici, prevede che entro 24 ore dall'inizio dell'eparina venga iniziata l'embricatura con gli AVK e, al raggiungimento del range terapeutico di anticoagulazione (INR 2.0 – 3.0) per almeno 2 giorni consecutivi, l'eparina venga sospesa, continuando solo con AVK. Nei pazienti neoplastici con TEV, il trattamento anticoagulante orale con AVK è gravato da un rischio significativamente aumentato sia di recidive trombotiche che di complicanze emorragiche rispetto a pazienti non neoplastici con TEV (85). Nonostante un'adeguata anticoagulazione, infatti, circa il 5-7% dei pazienti con cancro sviluppa una recidiva di TEV.

Nel 2003, un primo studio ha valutato l'efficacia della EBPM dalteparina a lungo termine (6 mesi) rispetto alla terapia con AVK nella prevenzione secondaria del TEV in oncologia. (23) I pazienti con cancro e TEV sono stati randomizzati a ricevere il trattamento standard con EBPM (dalteparina 200 UI/Kg/die) per 5-7 giorni embricata con l'AVK per 6 mesi (INR 2.0 – 3.0) o dalteparina 200 UI/Kg/die per un mese, seguita da una dose pari al 70-80% della dose iniziale della stessa EBPM per i rimanenti 5 mesi. Nel braccio dalteparina si è avuta una incidenza della recidiva tromboembolica del 9% rispetto al 17% ottenuto con AVK, senza aumento del rischio di sanguinamento (93). Questi dati sono stati confermati da un altro studio condotto da

Meyer et al in cui l'enoxaparina è risultata superiore agli AVK rispetto all'end-point composito di emorragie maggiori ed eventi trombotici a 3 mesi (94).

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati dello studio CATCH, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della EBPM (tinzaparina) verso gli AVK a 6 mesi (95). I risultati hanno evidenziato una migliore .efficacia dell'EBPM, pur non raggiungendo la significatività statistica, confermandone la sicurezza.

Sulla base di questi risultati e di dati provenienti da altri studi randomizzati che hanno confermato la superiore efficacia dell'EBPM nel ridurre il TEV ricorrente senza incremento del rischio emorragico rispetto agli AVK, l'EBPM rimane la terapia di prima scelta nei primi 3-6 mesi dopo un episodio di TEV in pazienti neoplastici. La terapia con AVK risulta peraltro particolarmente complicata in questi pazienti per la difficoltà a mantenere l'INR entro il range terapeutico a causa di vomito, inappetenza o dieta obbligata, alterazioni dell'assorbimento intestinale e/o della funzionalità epatica ed infine per le interazioni farmacologiche.

Inoltre, in questi pazienti è talvolta necessario interrompere la terapia anticoagulante a causa di procedure invasive (toracentesi, biopsie o altro) o piastrinopenie intercorrenti, con inevitabili difficoltà e rischi nella sospensione e ripresa della terapia anticoagulante data la lunga emivita degli AVK.ei pazienti non oncologici, questi agenti hanno dimostrato, in trial clinici randomizzati sulla terapia del TEV, un'efficacia paragonabile a quella degli AVK ed un migliore profilo di sicurezza divenendo la terapia di prima scelta del TEV. Alcune analisi "post hoc" su sottogruppi di pazienti con cancro inclusi in questi studi hanno suggerito un'efficacia e una sicurezza dei DOAC simili a quelle degli AVK (96-97).

Tuttavia, i pazienti con cancro inclusi in questi studi rappresentavano un piccolo campione, non erano ben identificati in base al tipo di diagnosi e al tipo di trattamento, e le definizioni di "malattia attiva" differivano molto da uno studio all'altro. Infine, in questi studi il confronto avveniva con gli AVK e non con EBPM. Recentemente, sono stati pubblicati due studi sulla terapia del TEV nel paziente oncologico, in cui le caratteristiche di inclusione sono ben definite fin dall'inizio ed il confronto è fatto tra i DOAC le EBPM: lo studio pilota Select-D discusso precedentemente e lo studio HOKUSAI VTE-cancer che ha valutato la non inferiorità di edoxaban rispetto alla EBPM dalteparina 76 EX (83,98).

Lo studio HOKUSAI VTE-cancer ha incluso 1,050 pazienti oncologici con TEV sintomatico o incidentale i quali sono stati randomizzati a ricevere EBPM per almeno 5 giorni seguita da edoxaban per via orale 60 mg

una volta al giorno (30 mg/die in pazienti con clearance della creatinina fra 30 e 50 ml/minuto, peso corporeo inferiore o uguale a 60 kg o in caso di concomitante trattamento con inibitori della glicoproteina P) oppure dalteparina sottocute (secondo lo schema di 200 UI/Kg per il primo mese seguita da 150 UI/Kg per il periodo successivo, in mono-somministrazione giornaliera). Il periodo di trattamento previsto dallo studio era di almeno sei mesi e la scelta di estendere il trattamento fino a 12 mesi era lasciata alla discrezione del medico. Gli end-points principali dello studio erano la valutazione delle recidive TEV e le emorragie maggiori a 12 mesi. La recidiva di TEV sintomatico o incidentale si è sviluppata nel 7.9% dei pazienti del gruppo edoxaban rispetto al 11.3% dei pazienti del gruppo dalteparina, mentre le emorragie maggiori si sono presentate nel 6.9% nel gruppo edoxaban rispetto al 4% del gruppo dalteparina. La maggior parte delle emorragie maggiori osservate nel gruppo edoxaban sono state emorragie gastrointestinali in pazienti con neoplasie gastrointestinali. Il numero di emorragie severe è stato tuttavia complessivamente basso e simile nel gruppo edoxaban e quello dalteparina, sia nella popolazione totale (10 %versus 11%) che nei pazienti con tumore gastrointestinale (5 vs. 3). Anche il tasso delle emorragie non maggiori clinicamente rilevanti era più basso nei pazienti trattati con dalteparina (11.1%) rispetto a quelli del gruppo edoxaban (14.6%) (98).

Una recente revisione sistematica ha confrontato l'efficacia e la sicurezza dei DOAC, AVK ed EBPM nei pazienti con un episodio di TEV.

Sono stati identificati 14 studi che hanno incluso 4.661 pazienti oncologici. Complessivamente i DOAC hanno otttenuto un tasso di recidiva di TEV inferiore, ma non significativamente, rispetto a EBPM (HR 0,74; IC 95% 0,54-1,01). Sia DOAC (HR 0,42; IC 95% 0,29-0,61) che EBPM (HR 0,57; IC 95% 0,44-0,75) sono stati associati a tassi di recidiva più bassi rispetto agli AVK. Il tasso di sanguinamento maggiore era più alto con i DOAC rispetto all' EBPM (HR 1,78; IC 95% 1,11-2 (84).

Slla base dei dati attualmente disponibili, scaturiti dal confronto diretto fra EBPM e due dei DOAC di cui abbiamo dati (edoxaban e rivaroxaban) si possono trarre le seguenti considerazioni:

1) Il profilo rischio/beneficio delle due categorie di farmaci appare sovrapponibile
2) Nei pazienti che soddisfano i criteri di inclusione dei due studi, i DOAC sembrano essere più efficaci rispetto alla EBPM nella prevenzione delle recidive di TEV
3) I DOAC sembrano associati ad un maggior rischio di complicanze emorragiche (maggiori e non

clinicamente rilevanti) specialmente nei pazienti con neoplasie gastrointestinali. In questo ultimo gruppo, specialmente in presenza di lesioni attive a carico della mucosa intestinale, l'impiego dei DOAC dovrebbe essere attentamente discusso con i pazienti valutando da un lato la possibilità di aumento delle emorragie maggiori, prevalentemente gastrointestinali e di severità simile a quella con EBPM, e dall'altro la possibile maggiore efficacia, la somministrazione orale e le preferenze del paziente stesso.

L'efficacia e la sicurezza dell'impiego dei DOAC in pazienti oncologici con difficoltà di assunzione e/o assorbimento dei farmaci somministrati per via orale non è stata ancora pienamente dimostrata. Inoltre, risultano al momento parzialmente esplorate le possibili interazioni farmacologiche fra DOAC e farmaci chemioterapici, specialmente i farmaci induttori/inibitori del citocromo CYP3A4 e della glicoproteina P.

GRADE Quesito 11: ***Nei pazienti con cancro in terapia oncologica, che hanno sviluppato un evento tromboembolico è indicata una terapia anticoagulante di elezione con EBPM della durata di almeno sei mesi vs. una terapia anticoagulante con DOAC della durata di almeno sei mesi, nella fase di mantenimento?***
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con cancro attivo che sviluppano TEV l'utilizzo della terapia con EBPM, edoxaban e rivaroxaban per 6 mesi dovrebbe essere presa in considerazione(98)
Forza della raccomandazione:**POSITIVA DEBOLE**
Lo studio CLOT ha valutato l'efficacia della EBPM dalteparina a lungo termine (6 mesi) rispetto alla terapia con AVK nella prevenzione secondaria del TEV in pazienti oncologici. Nel braccio dalteparina si è avuta un'incidenza della recidiva tromboembolica del 9% rispetto al 17% ottenuto con la terapia standard con AVK, senza aumento del rischio di sanguinamento (98). Questi dati sono stati confermati da un altro studio condotto da Meyer e colleghi in cui l'enoxaparina è risultata superiore agli AVK rispetto all'end-point composito di emorragie maggiori ed eventi trombotici a 3 mesi (97), e parzialmente dallo studio CATCH(100). I DOAC sono stati valutati in trial clinici randomizzati, che comprendevano soprattutto pazienti non oncologici (RECOVER I-II, EINSTEIN-TVP ed EINSTEIN-TEP, AMPLIFY, HOKUSAI TEV), e hanno dimostrato un'efficacia paragonabile a quella degli AVK nella terapia prolungata del TEV. Alcune analisi "post hoc" su sottogruppi di pazienti con cancro inclusi in questi studi e meta-analisi degli stessi dati, hanno suggerito un'efficacia e una sicurezza dei DOAC simili a quelle degli AVK (99,100). La terapia con VKA è molto complessa nei pazienti con cancro attivo in quanto richiede frequenti monitoraggi dell'INR e gli AVK hanno importanti interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche con i chemioterapici rendendo difficile il mantenimento dell'INR in range terapeutico. Recentemente, sono stati pubblicati due studi, disegnati ad hoc per la terapia del TEV nel paziente oncologico,che hanno previsto la terapia con i DOAC vs EBPM: lo studio pilota Select-d (Rivaroxaban vs Dalteparina) e lo studio HOKUSAI VTE-cancer che ha valutato la non inferiorità di edoxaban rispetto alla EBPM dalteparina(83. 102) Lo studio HOKUSAI VTE-cancer ha incluso 1,050 pazienti oncologici con TEV sintomatico o incidentale, randomizzati a ricevere EBPM per almeno 5 giorni seguita da edoxaban per via orale 60 mg una volta al giorno oppure dalteparina sottocute secondo lo schema CLOT (103). Il periodo di trattamento previsto dallo studio era di almeno sei mesi e la scelta di estendere il trattamento fino a 12 mesi era lasciata alla discrezione del medico. Gli end-points principali dello studio erano le recidive di TEV e le emorragie maggiori a 12 mesi (end-point composito). La recidiva di TEV sintomatico o incidentale si è sviluppata nel 7.9% dei pazienti del

gruppo edoxaban rispetto all'11.3% dei pazienti del gruppo dalteparina, mentre le emorragie maggiori si sono presentate nel 6.9% nel gruppo edoxaban rispetto al 4% del gruppo dalteparina. La maggior parte delle emorragie maggiori osservate nel gruppo edoxaban sono state emorragie gastrointestinali in pazienti con neoplasie gastrointestinali. Lo studio pilota prospettico, in aperto Select-d ha arruolato 406 pazienti e ha mostrato risultati complessivamente in linea con quelli dello studio HOKUSAI VTE cancer.

Votazione forza raccomandazione				**Votazione bilancio Beneficio/Danno**		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**6**	**0**	**0**	**0**	**6**	**0**

Implicazioni per le ricerche future: Sono necessari ulteriori studi che valutino nei pazienti con cancro attivo che hanno sviluppato TEV l'utilizzo della terapia anticoagulante con EBPM o DOAC al fine di poter valutare il rapporto rischio/beneficio (riduzione della recidiva del TEV vs sanguinamento maggiore) di tali terapie in base all'istotipo, la sede, il tipo di terapia antineoplastica e le potenzialiinterazioni farmacologiche dei DOAC

Qualità delle prove
La qualità delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: rischio di performance e detection bias a causa della mancanza di ciecità degli studi inclusi; indirectness a causa della diversa lunghezza di floow-up e scarsa rappresentatività delle diverse patologie tumorali

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

COI:nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Quesito 12: ***Nei pazienti oncologici con TEV incidentale è indicata la terapia anticoagulante?***

Il miglioramento delle tecniche di immagine quali la tomografia assiale computerizzata utilizzate nei pazienti oncologici per valutare la risposta alle terapie anti-tumorali e monitorare la progressione di malattia, ha portato ad un incremento del numero di pazienti con una diagnosi incidentale di TEV. Quest'ultimo rappresenta, ad oggi, la metà circa di tutti i casi di TEV nei pazienti con cancro (99).

Dati sulla terapia iniziale e a lungo termine del TEV incidentale derivano principalmente da studi di tipo retrospettivo. In un'analisi combinata di 11 studi comprendente una popolazione totale di 926 pazienti oncologici, un'elevata proporzione dei quali trattati con AVK, il rischio di TEV ricorrente a 6 mesi era del 5.8% e quello di sanguinamento maggiore pari a 4.7% (100).

In una recente coorte prospettica costituita da 695 pazienti oncologici con EP incidentale, gli autori hanno osservato un'incidenza di TEV ricorrente ad un anno pari al 6%, nonostante 97% dei pazienti avesse ricevuto

terapia anticoagulante, costituita da EBPM nel 89% dei casi (101). Oltre due terzi degli eventi ricorrenti si .sono verificati in corso di terapia anticoagulante e la metà era sintomatica. Un altro dato significativo emerso dallo studio è stato il riscontro di una simile incidenza di TEV ricorrente a 12 mesi in pazienti con EP sub-segmentale e pazienti con localizzazioni emboliche più prossimali (6.4% vs. 6.0%). Va sottolineato come circa il 16% dei pazienti avesse ricevuto dosi sub-terapeutiche di anticoagulanti e come lo studio non abbia considerato un gruppo di controllo con TEV sintomatico.

Nello studio Hokusai VTE cancer discusso precedentemente, 331 pazienti avevano un evento tromboembolico iniziale diagnosticato incidentalmente. In questo gruppo, l'incidenza dell'outcome primario composto da TEV ricorrente e sanguinamento maggiore è stata del 12.7% rispetto al 13.8% nei restanti 679 pazienti con TEV sintomatico (98). Considerando separatamente il sanguinamento maggiore e il TEV ricorrente, l'incidenza di tali outcome era simile tra i pazienti con TEV incidentale o sintomatico. In ciascuno di questi due gruppi inoltre, non vi erano differenze significative tra il trattamento con edoxaban e dalteparina. Nello studio Select-D, il rischio di TEV ricorrente era significativamente più elevato nei pazienti con evento sintomatico all'ingresso rispetto a pazienti con TEV incidentale (78).

Limiti: La maggior parte degli studi presenta dimensioni relativamente esigue e limiti metodologici significativi. Per quanto riguarda i DOAC è disponibile solo un'analisi post-hoc di uno studio randomizzato.

Bilancio beneficio/danno: I dati disponibili suggeriscono come i pazienti oncologici con TEV incidentale presentino un rischio relativamente elevato di eventi trombotici ricorrenti e pertanto il bilancio rischio/beneficio della terapia anticoagulante è considerato positivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nel paziente oncologico con TEV incidentale una terapia anticoagulante dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione. (78,98)	**Positiva forte**
COI: nessun conflitto dichiarato		

6.3 Durata del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici con TEV

La durata globale del trattamento anticoagulante dopo un primo episodio di TEV rimane ancora dibattuta nella popolazione generale. Il dibattito è aperto anche nei pazienti neoplastici, nei quali il rischio di sviluppare una recidiva tromboembolica durante il follow-up è particolarmente spiccato con un rischio relativo pari a 1.7 rispetto ai non neoplastici.

Nello studio prospettico di coorte DALTECAN (102) sono state valutate sicurezza ed efficacia della dalteparina utilizzata fino a 12 mesi nel trattamento del TEV associato a tumore. Il tasso di recidive trombotiche è stato del 5,7% nel primo mese, per poi diminuire a 3,4% e 4,1% rispettivamente a 2-6 mesi e a 7-12 mesi. Le emorragie maggiori sono state del 3,6% nel primo mese e successivamente del 1,1% e 0,7%. La conclusione dello studio è stata che il rischio di sviluppare complicanze emorragiche maggiori o recidive di TEV è maggiore nel primo mese di terapia e diminuisce nei successivi undici mesi pur rimanendo significativo.

Analoghi risultati sono stati ottenuti dallo studio prospettico TiCAT (103) in cui si è valutata la tinzaparina in pazienti con cancro e TEV dopo sei mesi di trattamento ed osservato che il protrarre per dodici mesi la terapia con EBPM presenta efficacia e sicurezza confrontabili con quelli dei primi sei mesi di trattamento. In una recente sotto-analisi dello studio Hokusai VTE cancer è stata valutata l'incidenza del TEV ricorrente e dei sanguinamenti maggiori dal sesto al dodicesimo mese in pazienti oncologici con TEV nei quali la terapia anticoagulante era proseguita oltre sei mesi. L'incidenza di tali complicazioni è risultata relativamante bassa rispetto ai primi 6 mesi, con un'efficacia e sicurezza di edoxaban che sembravano simili a quelle della dalteparina (104).

Sulla base di questi dati, viene generalmente suggerito di prolungare l'anticoagulazione almeno per tutto il tempo in cui il cancro sia in fase attiva o vi sono terapie antitumorali in corso, a meno che non sussistano delle controindicazioni (es. diatesi emorragica).

Limiti: Sono disponibili solo due coorti prospettiche di dimensioni relativamente esigue che hanno valutato la terapia del TEV in pazienti oncologici fino a 12 mesi dall'evento iniziale. Per quanto riguarda i DOAC è disponibile solo un'analisi post-hoc di uno studio randomizzato.

Bilancio beneficio/danno: I dati disponibili suggeriscono come i pazienti con cancro attivo e TEV presentino un rischio di TEV ricorrente che, sebbene maggiore nel primo mese, tende a persistere fintantochè la malattia rimane attiva o vi sono terapie antitumorali in corso. Pertanto, il bilancio rischio/beneficio della terapia anticoagulante oltre i primi 3-6 mesi è considerato positivo.

GRADE Quesito 13: ***Nei pazienti oncologici con episodio di TEV la prosecuzione del trattamento con anticoagulanti oltre i primi 3-6 mesi potrebbe essere indicata nei pazienti con malattia attiva?***

RACCOMANDAZIONE:
Nei pazienti oncologici con episodio di TEV la prosecuzione del trattamento con anticoagulanti oltre 3-6 mesi andrebbe considerata nei casi con malattia attiva (evidenza del tumore primitivo e/o della malattia metastatica)

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Nello studio prospettico di coorte DALTECAN (108) sono state valutate sicurezza ed efficacia della dalteparina utilizzata fino a 12 mesi nel trattamento del TEV associato a tumore. Il tasso di recidive trombotiche è stato del 5,7% nel primo mese, per poi diminuire al 3,4% e 4,1% a 2-6 mesi e a 7-12 mesi,rispettivamente, mentre le emorragie maggiori sono state del 3,6% nel primo mese e dell'1,1% e 0,7%successivamente. La conclusione dello studio è stata che il rischio di sviluppare complicanze emorragiche maggiori o recidive di TEV è maggiore nel primo mese di terapia e diminuisce nei successivi undici mesi pur rimanendo significativo.
Analoghi risultati sono stati ottenuti dallo studio prospettico TiCAT(109)in cui si è valutata la tinzaparina in pazienti con cancro e TEV dopo sei mesi di trattamento suggerendo che il protrarre per dodici mesi la terapia con EBPM presenta efficacia e sicurezza confrontabili con quelli dei primi sei mesi di trattamento. In una recente sotto-analisi dello studio Hokusai VTE cancer, l'incidenza del TEV ricorrente e dei sanguinamenti maggiori è risultata relativamente bassa in pazienti oncologici con cancro attivo nei quali la terapia anticoagulante era proseguita oltre 6 mesi, con un'efficacia e sicurezza di edoxaban che sembravano simili a quelli della dalteparina(110).

Votazione forza raccomandazione				**Votazione bilancio Beneficio/Danno**		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**6**	**0**	**0**	**6**	**0**	**0**

Implicazioni per le ricerche future**: Sono necessari studi prospettici randomizzati ad hoc che valutino nei pazienti con cancro attivo l'utilizzo di una anticoagulazione oltre i 6 mesi e il suo impatto sulle recidive del TEV, i sanguinamenti clinicamente significativi e la mortalità**

Qualità delle Evidenze
La qualità delle evidenze è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi: Lo studio Hokusai ha riportato una sottoanalisi sulla durata del trattamento e gli studi DALTECAN e TiCAT non hanno incluso un gruppo di controllo. Non vi sono studi prospettici randomizzati nei pazienti con cancro che abbiano valutato l'impatto della terapia anticoagulante per 3-6 mesi rispetto a durate superiori a 6 mesi sulla recidiva del TEV, il sanguinamento maggiore e la mortalità.
Gli studi sopra citati presentano una potenza statistica non adeguata, eterogeneità della popolazione esaminata e tipo di terapia anticoagulazione eseguita e sulla durata della terapia anticoagulante

Qualità globale delle evidenze: BASSA

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

6.4 TERAPIA DEL TEV RICORRENTE

Quesito 14: ***In pazienti oncologici con TEV ricorrente è indicato un incremento della dose della terapia anticoagulante oppure il passaggio ad altra terapia anticoagulante?***

La recidiva di TEV nonostante la terapia anticoagulante è frequente nei pazienti con cancro con una incidenza del 10-17% nei pazienti trattati con AVK e 6-9% nei pazienti trattati con EBPM (91-92). Le cause possono essere multifattoriali ed includono una scarsa aderenza alla terapia, sospensione della stessa per procedure interventistiche, dosaggi sub-terapeutici, sede e stadio del cancro.

In uno studio retrospettivo di coorte sono stati inclusi 70 pazienti oncologici con TEV ricorrente sintomatico in corso di terapia anticoagulante (105). Al momento della ricorrenza circa due terzi dei pazienti era in terapia con EBPM ed un terzo con AVK. Nei pazienti già in trattamento con EBPM è stata aumentata la dose, mentre nei pazienti con AVK la terapia è stata sostituita con EBPM. Durante il periodo di follow-up di 3 mesi, nell' 8,6% si è verificata una seconda recidiva di TEV e nel 4,3% si sono verificate complicanze emorragiche. Un altro studio retrospettivo di coorte ha incluso 55 pazienti oncologici con TEV ricorrente in corso di terapia anticoagulante (104). Al momento della ricorrenza l'89% dei pazienti era in trattamento con EBPM e 11% con AVK. Le recidive di TEV sono state trattate con un aumento della dose di EBPM o inizio di una dose terapeutica di EBPM in pazienti già in terapia rispettivamente con EBPM o AVK. Durante i tre mesi di follow-up, in quattro pazienti (7,3%) si è verificato un secondo episodio di TEV e in tre pazienti (5,5%) un sanguinamento maggiore.

I risultati di questi due studi suggeriscono che l'aumento di EBPM è una strategia valida per i pazienti che ricevono dosi terapeutiche di EBPM o DOAC. Per i pazienti che ricevono AVK è ragionevole il passaggio a dosi terapeutiche di EBPM.

In un registro internazionale della Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH) sono stati inclusi 212 pazienti con TEV ricorrente (107). Al momento della diagnosi, il 70% era in trattamento con EBPM e il 27% con AVK di cui circa i due terzi assumevano una dose terapeutica o sovra-terapeutica dell'anticoagulante. Il dosaggio è stato aumentato nel 31% dei casi, lasciato invariato nel 33%, mentre nel 24% si è passati al trattamento con un altro farmaco anticoagulante o un'altra gestione nell'11%. Durante i 3 mesi di follow-up, si è verificato un secondo episodio TEV nell'11% con un rischio di recidiva inferiore del

72% con EBPM rispetto agli AVK. Un aumento della dose di EBPM del 20-25% rispetto a coloro che mantenevano lo stesso dosaggio non riduceva il rischio di recidiva. L'8% ha sviluppato un sanguinamento maggiore ed il tasso di mortalità era del 27%. La validità di questo piccolo studio osservazionale è limitata oltre che dalla significativa eterogeneità delle scelte terapeutiche seguite per l'episodio di TEV ricorrente, dalla possibilità di variabili confondenti e di bias di selezione.

Nei pazienti con recidiva di TEV nei quali l'INR non è nel range terapeutico, si può considerare di adattare la dose di AVK o passare alle EBPM, edoxaban o rivaroban. Nei casi di recidiva trombotica nonostante INR terapeutico, si può valutare il passaggio alle EBPM, edoxaban o rivaroxaban. Nei pazienti in cui la recidiva di TEV avviene in corso di dosaggio sub-terapeutico delle EBPM, si può valutare il passaggio a dosi terapeutiche di EBPM. Infine, se la recidiva di TEV si verifica in pazienti in trattamento con DOAC o EBPM a dosi terapeutiche, potrebbe essere preso in considerazione l'impiego di EBPM con una dose sovra-terapeutica incrementata del 20 -25% rispetto al normale dosaggio terapeutico.

Limiti: Pochi dati disponibili da studi retrospettivi e una coorte prospettica di dimensioni relativamente eseigue e con svariati problemi metodologici. Non vi sono al momento studi di management che hanno valutato la sicurezza ed efficacia di una strategia terapeutica omogenea in questi pazienti.

Bilancio beneficio/danno: Nei pazienti oncologici con recidiva di TEV in corso di terapia anticoagulante, il rischio di un ulteriore evento trombotico è elevato, pertanto il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti in cui la recidiva di TEV avviene in corso di terapia con AVK si può considerare il passaggio a EBPM, edoxaban o rivaroxaban(106-107)	**Positiva debole**
Bassa	Nei pazienti in cui la recidiva di TEV avviene in corso di dosaggio sub-terapeutico delle EBPM, si può valutare il passaggio a dosi terapeutiche di EBPM, edoxaban o rivaroxaban (106-107)	**Positiva debole**
Bassa	Nei pazienti in cui la recidiva di TEV avviene in corso di terapia con DOAC o con EBPM a dosaggio terapeutico si può considerare il passaggio ad EBPM a dosi sovra-terapeutiche (106-107)	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

6.5 Terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con trombosi splancnica

Quesito 15: ***In pazienti oncologici con trombosi splancnica è indicata la terapia anticoagulante?***

La trombosi venosa splancnica (TVS) è definita come una trombosi nel sistema venoso portale e può decorrere in modo sintomatico o essere diagnosticata incidentalmente quando rilevata da studi di imaging eseguiti per altre indicazioni (108). La TVS non trattata presenta un alto tasso di recidive fino al 29%.

In un recente studio prospettico di coorte su 604 pazienti con TVS, quest'ultima è stata rilevata incidentalmente in 177 pazienti (109). La terapia anticoagulante era associata a una riduzione delle complicanze trombotiche senza un aumento del rischio di sanguinamento maggiore. La generalizzazione di questi risultati all'intero gruppo di pazienti con cancro e TVS è ostacolata dal numero relativamente piccolo di pazienti oncologici inclusi, dall'eterogeneità della durata e del dosaggio del trattamento anticoagulante.

In uno studio osservazionale internazionale sono state valutate le recidive tromboemboliche ed i sanguinamenti delle TVS sintomatiche o incidentali in corso di trattamento anticoagulante. Sono stati inclusi 212 (41%) con TVS sintomatica e 309 con TVS incidentale. I pazienti con TVS incidentale avevano un rischio simile di ricorrenze di TEV e di sanguinamento maggiore rispetto a quelli con TVS sintomatica. I fattori che possono contribuire al rischio di sanguinamento come la presenza di varici esofagee o la trombocitopenia secondaria all'ipersplenismo devono essere bilanciati con i fattori di rischio per l'estensione o la recidiva di TEV (110).

In assenza di importanti controindicazioni, la terapia anticoagulante è generalmente raccomandata per tutti i pazienti che presentano TVS sintomatica acuta, iniziando con EBPM o ENF e continuando con gli AVK nella maggior parte dei pazienti (111). Come nella TEV in altri siti, la monoterapia con EBPM è preferibile nel paziente oncologico proseguendo il trattamento per 3-6 mesi. Dati sulla gestione acuta e a lungo termine sono sostanzialmente carenti e sono necessari ulteriori studi per valutare il rapporto rischio-beneficio della terapia anticoagulante nella TVS (112).

Limiti: I dati pubblicati sulla terapia della TVS nella popolazione oncologica derivano prevalentemente da studi retrospettivi, caso-controllo ed al momento non vi sono studi randomizzati.

Bilancio beneficio/danno: I dati disponibili suggeriscono come la TVS sintomatica o incidentale debba avere le stesse indicazioni alla terapia anticoagulante del TEV in altre sedi, con un'attenta valutazione del rischio emorragico. Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici con TVS acuta il trattamento anticoagulante per 3-6 mesi può essere preso in considerazione (110,112)	**Positiva debole**
COI: nessun conflitto dichiarato		

6.6 Terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere

Quesito 16: ***In pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante?***

I pazienti oncologici spesso richiedono un CVC per la somministrazione di chemioterapici, terapia parenterale, trasfusioni o antibiotici. Nonostante questi benefici, la presenza a lungo termine di un CVC aumenta il rischio di trombosi e di infezione (113). L'incidenza riportata in letteratura di trombosi clinicamente conclamata correlata CVC varia dallo 0,3% al 28,3%, mentre l'incidenza di EP sintomatica varia tra il 15% e il 25% (114-115).

Non vi sono studi randomizzati a supporto del tipo e della durata della terapia della trombosi correlata a CVC. Una recente revisione sistematica ha riportato gli outcome dei pazienti con trombosi correlata a CVC trattati con anticoagulanti (114). Diversi regimi terapeutici sono stati utilizzati: EBPM seguita da warfarin, EBPM da sola, AVK ed in cinque studi una terapia combinata. La durata della terapia variava da 8 giorni a più di 6 mesi. Una recidiva di TEV si è verificata nel 7% dei pazienti, con un'incidenza di EP pari al 2,8%. I limiti di questa revisione sono la mancanza di definizioni uniformi per quanto riguarda la recidiva di TEV ed i sanguinamenti maggiori.

Un recente registro prospettico internazionale ha incluso 558 pazienti con trombosi da catetere trattati con EBPM per una media di 4.7 mesi. Il 64% dei pazienti (358/558) aveva un tumore. Le trombosi ricorrenti sono diminuite del 77% nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante per un periodo > 90 giorni rispetto ad un trattamento più breve (117).

Nel complesso i dati, anche se non conclusivi, suggeriscono l'impiego di una terapia anticoagulante con EBPM per almeno tre mesi.

Uno studio prospettico di coorte che ha valutato la terapia con rivaroxaban in 70 pazienti oncologici ha dimostrato un tasso di recidiva di TEV del 1,43%, con un episodio fatale di EP e un tasso totale di sanguinamenti del 12,9% a 12 settimane (118) .

La necessità della rimozione del CVC in presenza di trombosi è ancora discussa. Dopo la rimozione del catetere i trombi spesso persistono determinando lo sviluppo di una sindrome postflebitica (117). .In uno studio prospettico di coorte su 74 pazienti con trombosi correlata a CVC il trattamento standard con dalteparina o warfarin per 3 mesi o fino al termine della terapia ha permesso di mantenere il CVC in situ senza ricorrenza o estensione della trombosi (119).

Al momento non vi sono indicazioni alla rimozione del catetere se funzionante e non infetto.

Limiti: I dati disponibili sono limitati a studi che hanno incluso pazienti oncologici e non oncologici o che presentano dimensioni esigue e limiti metodologici. Non vi sono studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia e sicurezza della terapia anticoagulante per il TEV associato a CVC.

Bilancio beneficio/danno: I dati disponibili suggeriscono come la trombosi correlata a catetere presenti un rischio di recidiva trombotica e di complicazioni quali l'EP o di sindrom postflebitica. Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere il trattamento anticoagulante per tre mesi può essere preso in considerazione (117-118)	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

6.7 Terapia anticoagulante nei pazienti con TEV e tumori cerebrali o metastasi cerebrali

Quesito 17: ***In pazienti con TEV e tumori cerebrali primitivi o metastasi cerebrali è indicata la terapia anticoagulante?***

Nei pazienti affetti da tumori cerebrali primitivi o metastasi cerebrali, in aggiunta a uno stato trombofilico che ha una genesi simile agli altri tipi di tumori solidi, osserviamo condizioni cliniche che favoriscono l'instaurarsi di TEV. Difficoltà deambulative più o meno severe e l'uso continuativo di cortisonici rappresentano la base clinica su cui con facilità si verifica l'evento trombotico. I dati di letteratura in nostro possesso si riferiscono in genere a piccole case series, in genere di natura retrospettiva.

Il TEV nei pazienti affetti da tumori cerebrali primitivi dovrebbe essere trattato con terapia farmacologica e le EBPM sono da considerarsi i farmaci di scelta e dati recenti suggeriscono che l'impiego delle EBPM a dosi terapeutiche non si associa ad un aumento delle emorragie intracraniche rispetto a nessun trattamento anticoagulante (120). Pazienti con glioma o metastasi cerebrali da melanoma o tumore renale potrebbero presentare un rischio emorragico più elevato e in questi pazienti l'impiego e dosi della terapia anticoagulante andrebbero attentamente valutati caso per caso. Ove possibile un esame TC cerebrale anche senza contrasto dovrebbe precedere l'inizio della terapia eparinica per escludere sanguinamenti recenti o in atto a livello intracranico. I filtri cavali possono trovare indicazione nei pazienti affetti da sanguinamenti intracranici recenti o in corso. Nei casi con evidenza di segni di emorragia intratumorale asintomatica la decisione se iniziare o meno un trattamento antitrombotico a dosaggio pieno va presa caso per caso, eventualmente consultandosi con esperti nell'uso di farmaci anticoagulanti.

Limiti: I dati disponibili sono limitati a piccoli studi retrospettivi con importanti limiti metodologici. Non vi sono studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia e sicurezza della terapia anticoagulante per il TEV in pazienti con tumori primitivi o metastati cerebrali.

Bilancio beneficio/danno: I dati disponibili suggeriscono come dosi terapeutiche di EBPM non aumentino significativamente il rischio di emorragia intracranica sebbene l'impiego andrebbe valutato caso per caso soprattutto in pazienti con glioma o metastasi cerebrali da melanoma o tumore renale i quali potrebbero presentare un rischio emorragico maggiore.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici con TEV e tumore cerebrale primitivo o con metastasi cerebrali il trattamento	**Positiva debole**

	anticoagulante può essere preso in considerazione nei pazienti senza evidenza di sanguinamento in atto (120)	
COI: Nessun conflitto dichiarato		

6.8 Utilizzo degli anticoagulanti nel paziente neoplastico e prognosi della malattia

Quesito 18: ***L'utilizzo degli anticoagulanti nel paziente neoplastico può influenzare la prognosi della malattia ?***

Le ricerche di base negli ultimi 30 anni hanno dimostrato come le cellule tumorali siano in grado di attivare la cascata coagulativa e come vi sia una stretta relazione tra quest'ultima e la capacità di crescita locale e di disseminazione metastatica delle cellule tumorali. Infine, vi sono dati che suggeriscono come ci sia la possibilità di inibire, nei modelli sperimentali, la crescita e la disseminazione tumorale mediante l'utilizzo della terapia anticoagulante (14-15,75). Negli ultimi 25 anni una serie di studi prevalentemente retrospettivi hanno valutato l'impatto degli AVK e ENF sulla sopravvivenza dei pazienti tumorali. Due revisioni sistematiche degli studi più significativi pubblicati in letteratura hanno evidenziato risultati contraddittori (121-123).

Al contrario, una metanalisi degli studi che hanno valutato l'efficacia della ENF e della EBPM in pazienti con TEV ha documentato una riduzione della mortalità nei pazienti che hanno ricevuto EBPM (122). Tre studi prospettici, disegnati ad hoc, (lo studio MALT, lo studio FAMOUS, e lo studio di Altinbas et al. sul carcinoma a piccole cellule del polmone), avvalorano questa ipotesi (50-51,99). Una valutazione complessiva di questi trials sembra suggerire che le EBPM potrebbero influenzare la prognosi dei pazienti neoplastici, soprattutto di quelli con malattia in stadio non avanzato.

Anche lo studio CLOT ha documentato (in un'analisi a posteriori, ma già presente nel disegno iniziale dello studio) che la EBPM, utilizzata nella profilassi secondaria della trombosi, migliora la prognosi dei pazienti con malattia in stadio iniziale, rispetto agli AVK (51). Lo studio IMPACT, al contrario, non ha dimostrato alcun beneficio delle EBPM (124).

Una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati non ha mostrato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza dall'utilizzo degli anticoagulanti (125). Tuttavia, a causa del disegno eterogeneo degli studi randomizzati, è difficile trarre conclusioni definitive. Esistono importanti differenze tra gli studi (singola patologia vs più patologie), lo stadio della malattia (tumore limitato vs metastatico) o gli schemi di

trattamento (tipo, dose e durata delle EBPM). Un'altra meta-analisi con dati per singolo paziente, ha valutato l'impatto dell'uso profilattico dell'eparina in oltre 8.000 pazienti oncologici inclusi in 13 studi clinici randomizzati. Secondo l'analisi, EBPM ha ridotto il rischio di TEV senza aumentare il sanguinamento maggiore, ma senza migliorare la sopravvivenza dei pazienti (126). Il rischio relativo di mortalità entro un anno era 0,99 (IC 95%: 0,95 - 1,03) e dopo un anno era 0,97 (IC 95%: 0,82-1,14).

Esistono numerose criticità circa gli studi finora pubblicati riguardo all'uso degli anticoagulanti per migliorare la prognosi dei pazienti con cancro:

1) La classificazione TNM della malattia, il performance status e altri fattori prognostici clinici non sono riportati in tutti gli studi. Diversi autori hanno riportato i risultati clinici prendendo in considerazione due gruppi di pazienti: quelli con malattia limitata e quelli con malattia metastatica. Questo tipo di classificazione non è informativa e il TNM o il sistema di stadiazione AJCC dovrebbe essere utilizzato per confrontare pazienti con parametri basali simili. Questi parametri possono essere importanti fattori confondenti poiché il performance status e lo stadio della malattia di per sé sono prognostici nei pazienti affetti da cancro.
2) Il programma di chemioterapia non è ben descritto in tutti gli studi pubblicati e questo introduce un bias potenziale nella interpretazione dei risultati clinici, dal momento che per i tumori testa e collo, cancro colorettale, il cancro gastrico, del pancreas e delle vie biliari i malati di cancro trattati con determinati regimi chemioterapici hanno una prognosi migliore.
3) Il dosaggio della EBPM e la durata del trattamento sono diversi nei vari studi pubblicati.
Il ruolo delle EBPM in questo ambito rimane pertanto ancora da definire.

Limiti: Gli studi finora eseguiti sono eterogenei per quanto riguarda i pazienti inclusi, le terapie erogate, la dose di EBPM, lo stadio e la tipologia di cancro

Bilancio costo/benefici: Non ci sono dati sufficienti per poter raccomandare gli anticoagulanti al fine di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con cancro, pertanto il rapporto rischio/benefici è non favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione

BASSA	Gli anticoagulanti non devono essere presi in considerazione nella pratica clinica per migliorare la prognosi dei pazienti con cancro. (124)	**Negativa forte**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

7. Bibliografia

1. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? South Med J. 1980;73:841-3.
2. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484-8.
3. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, et al. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? Thromb Haemost. 1997;78:121-5.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998;158:585-93.
5. Dvorak HF. Abnormalities of hemostasis in malignant disease. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Saltzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott 1994;1238-54.
6. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer J Natl Cancer Inst. 1997;89:1673-82.
7. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N Engl J Med 1989;320: 479-84.
8. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. J Clin Oncol. 1996;14:2731-7.
9. Mandalà M, Falanga A, Cremonesi M, et al. The extension of disease is associated to an increased risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with gastrointestinal (GI) carcinoma. Thromb Haemost. 2006;95:752-4.
10. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006;166:458-64.
11. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. Blood 2001;98:1614-5.
12. Desai AA, Vogelzang NJ, Rini BI, et al. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2002;95:1629-36.
13. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al: Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. Jama 2008;300:2277-85.
14. Falanga A, Schieppati F, Russo L, Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. Cancer Treat Res. 2019;179:11-36.
15. Falanga A, Russo L, Milesi V, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;118:79-83.
16. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. J Clin Oncol 1991; 9:286-294.
17. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer 2005; 104: 2822-2829.
18. Piccioli A, Falanga A, Prandoni P. Diagnosing cancer in patients with venous thrombembolism. In: Cancer-Associate Thrombosis: New findings in translational science, prevention and treatment. Informa Healthcare New Yourk – London 2008. Chapter 10:151-6.
19. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? Ann Intern Med. 2008;149(5):323-333.
20. Prandoni P, Casiglia E, Piccioli A, et al. The risk of cancer in patients with venous thromboembolism does not exceed that expected in the general population after the first 6 months. J Thromb Haemost. 2010;8(5):1126-7.
21. National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Clinical Guideline: methods, evidence and recommendations. The Royal College of Physicians (UK). Published date: June 2012.
22. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2004;2:876-81.
23. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. N Engl J Med. 2015;373.
24. Piccioli A, Lensing A, Prins M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. J Thromb Haemost. 2004;2:884-9.
25. Robin P, Le Roux P-Y, Planquette B, et al. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled

trial. Lancet Oncol. 2015;2045(15):1-7.
26. van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? J Thromb Haemost. 2011;9(1):79-84.
27. Piccioli A, Bernardi E, Prandoni P. Cancer Screening in Unprovoked Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2015;373(25):247.
28. Ihaddadene R, Corsi D, Lazo-Langner A, et al. Risk factors predictive of occult cancer detection in patients with unprovoked venous thromboembolism. Blood. 2016;127(16):2035–7.
29. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. Ann Surg. 1988;208:227-40.
30. Bergqvist D, Burmark US, Friselli J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. Br J Surg. 1986;73:204-8.
31. Bergqvist D, Matzsch T, Friselli J, et al. Low molecular weight heparin given in the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in the prevention of thrombosis. Br J Surg. 1988;75:888-91.
32. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in the prevention of postoperative thrombosis. Br J Surg. 1988;75:128-31.
33. Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicenter double-blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin. Br J Surg. 1991;78:412-6.
34. Boneu B. An international multicenter study: Clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery. Blood Coag Fibrinolysis. 1993;4:S21-2.
35. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. Br J Surg. 1997;84:1099-1103.
36. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CMA, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. Thromb Haemost 1996;75:223-38.
37. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. N Engl J Med. 1996;339:80-5.
38. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. Br J Surg. 1995;82:496-501.
39. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med. 2002;346:975-80.
40. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen L, et al. on behalf of the FAME investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicentric randomsed open-label study J Thromb Haemost. 2006;4:2384-90.
41. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged prophylaxis. Eur J Surg. 1998:164:657-63.
42. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, et al. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. J Thromb Haemost. 2010;8:1223-9.
43. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficay of estende thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis Throm Haemost. 2008;99:1104-11.
44. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, et al A randomized study on 1 week versus four weeks prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. Ann Surg. 2014:259:665-9.
45. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double blind randomised trial of very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. Lancet 1994;343:886-9.
46. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. J Throm Haemost. 2010;8(9):1959-65.
47. Haas SK, Freund M, Heigener D. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. Clin Appl Thromb Hemost. 2012;18: 159-65.
48. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol. 2009;10: 943-9.
49. Verso M, Gussoni G, Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a combined analysis of the Protecht and TOPIC II studies. J thromb Haemost. 2010;8:1649-51.
50. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer

patients receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD008500.
51. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, et al. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thromboprophylaxis in patients with solid malignancies: systematic review and meta-analysis. Acta Oncol. 2014;53:1230-7.
52. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):711-9.
53. Khorana AA, Soffi GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2019:380(8):720-8.
54. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, el al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):711-9.
55. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):720-8.
56. BecattininC, Verso M, Muñoz A, et al. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. Haematologica. 2019;105(3):838-48.
57. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. Blood 2012;119:933-9.
58. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label,randomized trial. J Clin Oncol. 2011;10;29:986-93.
59. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomised prospective trial. Ann Intern Med. 1990;112:423-8.
60. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices prophylaxis with a low molecular weight heparin (fragmin). Thromb Haemost. 1996;75:251-3.
61. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H, et al. Dalteparin for the prevention of catheter related complications in cancer patients with central venous catheters; final results of a double blind, placebo controlld phase IIII trial. Ann Oncol. 2006;17:289-96.
62. D'Ambrosio L, Aglietta M, Grignani G. Anticoagulation for central venous catheters in patients with cancer. N Engl J Med. 2014;371:1362-3.
63. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 1999;341:793-800.
64. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double blind,placebo controlled, randomized study in cancer patients. J Clin Oncol. 2005,23:4057-62.
65. Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with Peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2013;382:311-25.
66. Leizorovich A, Cohen AT, Turpie G, et al. PREVENT medical thromboprophylaxis study group. Randomised placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 2004;110:874-9.
67. Cohen AT, Davidson BL, Gallus A, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. Br Med J. 2006;332:325-9.
68. Haas S, Shewllong SM, Tebbe U, et al. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer: a subgroup analysis of CERTIFY. BMC Cancer 2011;11(316):1-7.
69. Hull R, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. J Thromb Haemost. 2007;21(1):31-8.
70. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010;153(1):8-18.
71. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, et al. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. Am J Med. 2014;127:82-6.
72. Barbar S, Rossetto V, Prandoni P. Thromboprophylaxis in medical inpatients with cancer. Am J Med. 2014;127:10-11.
73. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. N Engl J Med. 1996; 334:677-81.
74. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. N Engl J Med. 1996;334:682-7.
75. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;337:657-62.

76. Hakoum MB, Kahale LA, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2018;1:CD006649.
77. Carrier M, Cameron C, Delluc A, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2014;134:1214-9.
78. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, 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;36:2017–23.
79. PREPIC Study Group, Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation 2005;112(3):416–22.
80. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al., Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. JAMA 2015;313(16):1627–35.
81. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2017;70(13):1587-97.
82. Brunson A, Ho G, White R, et al. Inferior vena cava filters in patients with cancer and venous thromboembolism (VTE) does not improve clinical outcomes: A population-based study. Thromb Res. 2017;153:57-64.
83. Duszak R, Parker L, Levin D, et al. Placement and removal of inferior vena cava filters: national trends in the medicare population. J. Am. Coll. Radiol. 2011;8(7):483–9.
84. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484-8.
85. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalised ratio. J Clin Oncol. 2000;18:3078-83.
86. Kopolovic I, Lee AY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study. Ann Hematol. 2015(94):329-36.
87. Campbell PM, Ippoliti C, Parmar S. Safety of anticoagulation in thrombocytopenic patients with hematologic malignancies: a case series. J Oncol Pharm Pract. 2017;23:220–5.
88. Mantha S, Miao Y, Wills J, et al. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. J Thromb Thrombolysis 2017;43:514–8.
89. Monreal M, Zacharski L, Jimenez JA, et al. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. J Thromb Haemost. 2004;2:1311–5.
90. Pemmaraju N, Kroll MH, Afshar-Kharghan V, et al. Bleeding risk in thrombocytopenic cancer patients with venous thromboembolism (VTE) receiving anticoagulation. Blood 2012;120:Abstract 3408.
91. Ibrahim RB, Peres E, Dansey R, et al. Safety of low dose low-molecular-weight-heparins in thrombocytopenic stem cell transplantation patients: a case series and review of the literature. Bone Marrow Transplant. 2005;35:1071–7.
92. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16:1246–9.
93. Lee A, Levin M, Baker R, 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;349:146-53.
94. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, 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;162:1729-35.
95. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: A randomized clinical trial. JAMA 2015;314(7):677-86.
96. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis.Chest. 2015;147(2):475-83.
97. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: Evidence from phase 3 trials. Blood 2014;124:1968-75.
98. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med. 2018;378:615–24.
99. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? Hematol Am Soc Hematol Educ Progr. 2017;2017(1):121–7.
100. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: A pooled analysis of 926 patients. J Thromb Haemost. 2016;14(1):105–13.

101. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, et al. Treatment and long-term clinical outcomes of incidental pulmonary embolism in patients with cancer: An international prospective cohort study. J Clin Oncol. 2019;37(20):1713-20.
102. Francis CW, Kessier M, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancr patients with dalteparin for up to 12 months: tha Daltecan Study. J Thromb Haemost. 2015;13:1028-35.
103. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond six months: TiCATStudy. Thromb Res. 2017;157:90-6.
104. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. J Thromb Haemost. 2019;17(11):1866-74.
105. Carrier M, Le Gal G, Cho R, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. J Thromb Haemost. 2009;7(5):760-5.
106. Haddadene R, Le Gal G, Delluc A et al. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. Thromb Res. 2014;134(1):93-5.
107. Schulman S, Zondag M, Linkins L, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. J Thromb Haemost. 2015;13(6):1010-8.
108. Bozas G, Ramasamy S, Avery G, et al. Unsuspected visceral venous thrombosis, in patients with cancer of the gastrointestinal system. Thromb Res. 2012;130(4):682-4.
109. Riva N, Ageno W, Schulman S, et al. Clinical history and antithrombotic treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: a multicentre, international prospective registry. Lancet Haematol. 2016;3(6):e267-75.
110. Tufano A, Ageno W, Di Micco P, et al. Outcomes during anticoagulation in patients with symptomatic vs. incidental splanchnicvein thrombosis. Thromb Res. 2018;164:69-74.
111. de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension .J Hepatol. 2010;53(2010):762-8.
112. Riva N, Donadini MP, Dentali F, et al. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. Thromb Res. 2012;130(l):S1-3.
113. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005;293(6):715-22.
114. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. J Clin Oncol. 2003;21(19):3665-75.
115. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD006468.
116. Baumann Kreuziger L, Onwuemene O, Kolesar E, et al. Systematic review of anticoagulant treatment of catheter-related thrombosis. Thromb Res. 2015;136(6):1103-9.
117. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. Thromb Res. 2013;131(1):24-30.
118. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, et al. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deepvein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). Thromb Res. 2018;162:88-92.
119. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. Blood 2015;126(4):494-9.
120. Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, VinkR, et al. The effects of unfractioned heparin on survival in patients with malignancy: a systematic review. Thromb Haemost. 1999;82:947-52.
121. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. Thromb Haemost. 1999;82:947-52.
122. Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low molecular heparin in small cell lung cancer. J Thromb Haemost. 2004;2(8):1266-71.
123. Van ES N, Di Nisio M, Bleker SM, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study. Thromb Haemost. 2015;114(6):1268-76.
124. Anford D, Naidu A, Alizadeh N, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Thromb Haemost. 2014;12(7):1076-85.
125. Schünemann H, Ventresca M, Crowther M, et al. Use of heparins in patients with cancer: individual participant data meta-analysis of randomised trials study protocol BMJ Open. 2016;6(4):e010569.

Appendice 1: Evidence profile - Evidence to decision framework (EtD)

Author(s): MC
Date: September 2019
Question 5: Prophylaxis with an anticoagulant therapy compared to no prophylaxis in active cancer patients
Setting: outpatients
Bibliography: Di Nisio M. et al Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 12. Art. No.: CD008500;
Khorana et al. N Engl J Med 2019;380:720-8;
Carrier M. et al N Engl J Med 2019;380:711-9

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Prophylaxis with an anticoagulant therapy	no prophylaxis	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Symptomatic VTE												
11	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	not serious	none	68/2230 (3.0%)	138/1739 (7.9%)	**RR 0.38** (0.29 to 0.51)	**5 fewer per 100** (from 6 fewer to 4 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Major bleeding												
15	randomised trials	not serious [a,b]	not serious	not serious	not serious	none	89/4164 (2.1%)	54/3686 (1.5%)	**RR 1.46** (1.04 to 2.04)	**1 more per 100** (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
1-year mortality												
11	randomised trials	serious [a,b]	not serious	not serious [c]	not serious	none	773/2066 (37.4%)	629/1642 (38.3%)	**RR 0.98** (0.90 to 1.06)	**1 fewer per 100** (from 4 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
SAE												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Prophylaxis with an anticoagulant therapy	no prophylaxis	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
7	randomised trials	serious [a,b]	not serious	not serious	not serious	none	327/1519 (21.5%)	281/1007 (27.9%)	**RR 0.77** (0.67 to 0.89)	**6 fewer per 100** (from 9 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. high risk of performance and detection bias for 5 studies. Risk of attrition bias for Levine 2012 (apixaban)
b. Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information in Khorana et al study
c. In the study reported by Khorana et al. deaths were referred in the period up to day 180

QUESTION 5

Should Prophylaxis with an anticoagulant therapy vs. no prophylaxis be used for active cancer patients?	
POPULATION:	active cancer patients
INTERVENTION:	Prophylaxis with DOAC or low molecular weight heparin
COMPARISON:	no prophylaxis
MAIN OUTCOMES:	Symptomatic VTE; Major bleeding; 1-year mortality; SAE;
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ No ○ Probably no ○ Probably yes x Yes ○ Varies ○ Don't know	The incidence of VTE is higher in people with cancer compared with people without cancer (Heit 2015). Compared with an incidence of about 0.1% in the general population, the rate of VTE in people with cancer has been reported to vary between 0.6% and about 8% (Khorana 2009). Chemotherapy has been recognised as an independent predictor for symptomatic VTE, with reported rates of from 11%, in Otten 2004, up to 75%, in Heit 2015 and Khorana 2009, depending on the type of chemotherapeutic agent used. The risk of thrombosis in cancer patients receiving chemotherapy seems to vary based on the stage of the disease, ranging from3%to 5%in patients with early-stage cancer to 30% in those with metastatic or advanced malignancy (Khorana 2009). The benefit-risk ratio of primary prophylaxis in ambulatory patients with cancer who are receiving chemotherapy is not well established, and current guidelines do not recommend routine thromboprophylaxis in such patients (Lyman 2013). Currently available drugs for the prevention of VTE are the parenteral anticoagulants, which include unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (LMWH), and fondaparinux, vitamin K antagonists (VKAs), and the oral direct thrombin inhibitor dabigatran and the factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban, and edoxaban. In fact, each one of these agents may present disadvantages for long-termprophylaxis in the ambulatory patient with cancer. The use of pharmacological prophylaxis may be more challenging in people with cancer. The efficacy of pharmacological thromboprophylaxis could be reduced by the intrinsic procoagulant state induced by the cancer itself, prothrombotic treatments for cancer (e.g. chemotherapy), as well as the decline in the patient's general condition leading to immobilisation. Di Nisio M. et al Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 12. Art. No.: CD008500	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ Trivial ○ Small ○ Moderate X Large ○ Varies ○ Don't know		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no prophylaxis	Risk with Prophylaxis with an anticoagulant therapy				

Symptomatic VTE	Study population		**RR 0.38** (0.29 to 0.51)	3969 (11 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a]	
	8 per 100	**3 per 100** (2 to 4)				
Major bleeding	Study population		**RR 1.46** (1.04 to 2.04)	7850 (15 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH[a,b]	
	1 per 100	**2 per 100** (2 to 3)				
1-year mortality	Study population		**RR 0.98** (0.90 to 1.06)	3708 (11 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b,c]	
	38 per 100	**38 per 100** (34 to 41)				
SAE	Study population		**RR 0.77** (0.67 to 0.89)	2526 (7 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b]	
	28 per 100	**21 per 100** (19 to 25)				

a. high risk of performance and detection bias for 5 studies. Risk of attrition bias for Levine 2012 (apixaban)
b. Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information in Khorana et al study
c. In the study reported by Khorana et al. deaths were referred in the period up to day 180

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ Large X Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no prophylaxis	Risk with Prophylaxis with an anticoagulant therapy				
Symptomatic VTE	Study population		**RR 0.38** (0.29 to 0.51)	3969 (11 RCTs)	⨁⨁⨁◯ MODERATE[a]	
	8 per 100	**3 per 100** (2 to 4)				
Major bleeding	Study population		**RR 1.46** (1.04 to 2.04)	7850 (15 RCTs)	⨁⨁⨁⨁ HIGH[a,b]	
	1 per 100	**2 per 100** (2 to 3)				
1-year mortality	Study population		**RR 0.98** (0.90 to 1.06)	3708 (11 RCTs)	⨁⨁⨁◯ MODERATE[a,b,c]	
	38 per 100	**38 per 100** (34 to 41)				
SAE	Study population		**RR 0.77** (0.67 to 0.89)	2526 (7 RCTs)	⨁⨁⨁◯ MODERATE[a,b]	
	28 per 100	**21 per 100** (19 to 25)				

a. high risk of performance and detection bias for 5 studies. Risk of attrition bias for Levine 2012 (apixaban)
b. Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information in Khorana et al study
c. In the study reported by Khorana et al. deaths were referred in the period up to day 180

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	***RESEARCH EVIDENCE***	***ADDITIONAL CONSIDERATIONS***
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	The overall quality of the evidence was judged MODERATE because the risk of performance and detection bias	

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	***RESEARCH EVIDENCE***	***ADDITIONAL CONSIDERATIONS***
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No evidence found	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison X Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased X Varies ○ Don't know	No evidence found	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes X Varies ○ Don't know	No evidence found	

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	***RESEARCH EVIDENCE***	***ADDITIONAL CONSIDERATIONS***
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes X Varies ○ Don't know	No evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	**Moderate**	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

	JUDGEMENT						
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	X	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Author(s): IDS, MC
Date: June 2018
Question 11: DOACs compared to low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism
Setting: inpatients
Bibliography: Young A.M. et al. J Clin Oncol 36 (2018) 1-7; Raskob G.E. et al. N Engl J Med 2018; 378: 615-24

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**DOACs**	**low molecular weight heparin**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Recurrent VTE												
2	randomised trials	serious [a,b]	not serious [c]	serious [d,e,f]	serious [g]	none	49/752 (6.5%)	77/727 (10.6%)	**RR 0.62** (0.44 to 0.88)	**4 fewer per 100** (from 1 fewer to 6 fewer)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Major bleeding												
2	randomised trials	not serious [b]	not serious	not serious [d,e]	serious [g]	none	47/725 (6.5%)	27/727 (3.7%)	**RR 1.75** (1.10 to 2.77)	**3 more per 100** (from 0 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Renal failure												
1 [h]	randomised trials	not serious [b]	not serious	not serious [d,e]	very serious [i]	none	4/522 (0.8%)	0/524 (0.0%)	**RR 8.03** (0.43 to 151.53)	**0 fewer per 100** (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕◯◯ LOW	IMPORTANT
Pharmacological interaction - not reported												

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias.
b. Some concerns rised even due to the lack of information on allocation concealment in the Hokusai trial and lost to follow-up patients in SELECT-D trial.
c. I2= 37%
d. DOACs were edoxaban in the Hokusai trial and rivaroxaban in SELECT-D trial. In the Hokusai trial edoxaban was started after a course of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin was given subcutaneously for at least 5 days.
e. Colorectal cancer was the primary in approximatively 25% of patients in the SELECT-D trial. Lung and colorectal cancer were the most representative primary tumours in the Hokusai trial.
f. Different follow-up between studies: in Hokusai trial, recurrent VTE was measured at 12 months, in SELECT-D at 6 months. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness
g. Low number of events
h. Hokusai VTE Cancer trial
i. Very low number of events

QUESTION 11

Should DOACs vs. low molecular weight heparin be used for patients with cancer with venous thromboembolism?	
POPULATION:	patients with cancer with venous thromboembolism
INTERVENTION:	DOACs
COMPARISON:	low molecular weight heparin
MAIN OUTCOMES:	Recurrent VTE; Quality of life; Major bleeding; Renal failure; Pharmacological interaction;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ No ○ Probably no ○ Probably yes X Yes ○ Varies ○ Don't know		

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ Trivial ○ Small x Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with low molecular weight heparin	Risk with DOACs				
Recurrent VTE	Study population		**RR 0.62** (0.44 to 0.88)	1479 (2 RCTs)	⨁◯◯◯ VERY LOW[a,b,c,d,e,f,g]	
	11 per 100	**7 per 100** (5 to 9)				
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	
Major bleeding	Study population		**RR 1.75** (1.10 to 2.77)	1452 (2 RCTs)	⨁⨁⨁◯ MODERATE[b,c,d,f,g]	
	4 per 100	**6 per 100** (4 to 10)				
Renal failure	Study population		**RR 8.03**	1046	⨁⨁◯◯	

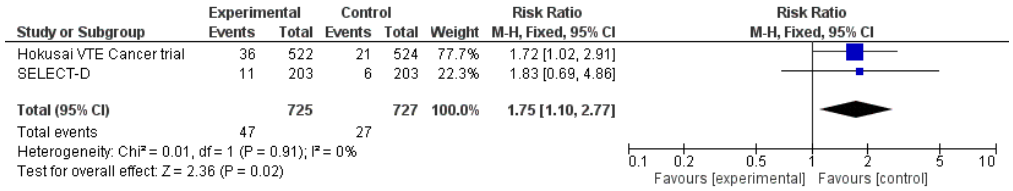
	0 per 100	**0 per 100** (0 to 0)	(0.43 to 151.53)	(1 RCT)[h]	LOW[c,d,g,i]	
Pharmacological interaction - not reported	-	-	-	-	-	

a. I2= 37%
b. Low number of events
c. DOACs were edoxaban in the Hokusai trial and rivaroxaban in SELECT-D trial. In the Hokusai trial edoxaban was started after a course of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin was given subcutaneously for at least 5 days.
d. Colorectal cancer was the primary in approximatively 25% of patients in the SELECT-D trial. Lung and colorectal cancer were the most representative primary tumours in the Hokusai trial.
e. Different follow-up between studies: in Hokusai trial, recurrent VTE was measured at 12 months, in SELECT-D at 6 months. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for infirectness
f. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias.
g. Some concerns rised even due to the lack of information on allocation concealment in the Hokusai trial and lost to follow-up patients in SELECT-D trial.
h. Hokusai VTE Cancer trial
i. Very low number of events

Forest plot
Recurrent VTE:



Major bleeding:



Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT

○ Large
Moderate
x○ Small
○ Trivial
○ Varies
○ Don't know

RESEARCH EVIDENCE

s

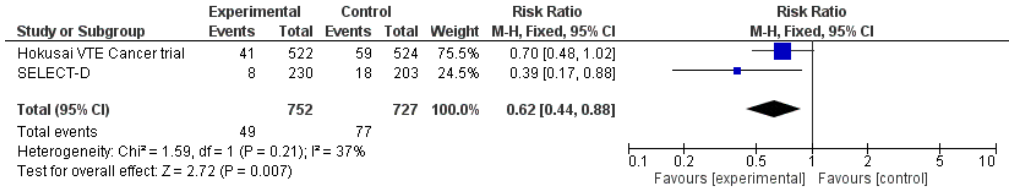
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with low molecular weight heparin	Risk with DOACs				
Recurrent VTE	Study population		**RR 0.62** (0.44 to 0.88)	1479 (2 RCTs)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b,c,d,e,f,g]	
	11 per 100	**7 per 100** (5 to 9)				
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	
Major bleeding	Study population		**RR 1.75** (1.10 to 2.77)	1452 (2 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[b,c,d,f,g]	
	4 per 100	**6 per 100** (4 to 10)				
Renal failure	Study population		**RR 8.03** (0.43 to 151.53)	1046 (1 RCT)[h]	⊕⊕◯◯ LOW[c,d,g,i]	
	0 per 100	**0 per 100** (0 to 0)				

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

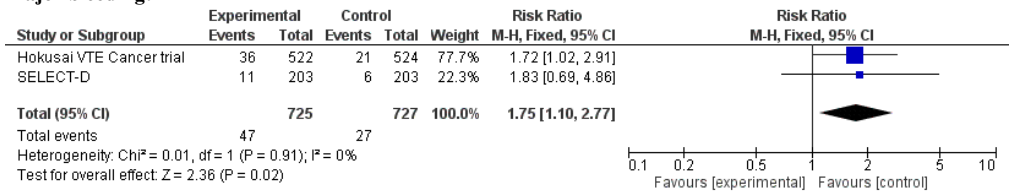
Pharmacological interaction - not reported	-	-	-	-	-	

a. I2= 37%
b. Low number of events
c. DOACs were edoxaban in the Hokusai trial and rivaroxaban in SELECT-D trial. In the Hokusai trial edoxaban was started after a course of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin was given subcutaneously for at least 5 days.
d. Colorectal cancer was the primary in approximatively 25% of patients in the SELECT-D trial. Lung and colorectal cancer were the most representative primary tumours in the Hokusai trial.
e. Different follow-up between studies: in Hokusai trial, recurrent VTE was measured at 12 months, in SELECT-D at 6 months. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for infirectness
f. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias.
g. Some concerns rised even due to the lack of information on allocation concealment in the Hokusai trial and lost to follow-up patients in SELECT-D trial.
h. Hokusai VTE Cancer trial
i. Very low number of events

Forest plot
Recurrent VTE:



Major bleeding:



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
Very low x Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns rised even due to the lack of information on allocation concealment in the Hokusai trial and lost to follow-up patients in SELECT-D trial. Colorectal cancer was the primary in approximatively 25% of patients in the SELECT-D trial. Lung and colorectal cancer were the most representative primary tumours in the Hokusai trial. DOACs were edoxaban in the Hokusai trial and rivaroxaban in SELECT-D trial. In the Hokusai trial edoxaban was started after a course of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin was given subcutaneously for at least 5 days. All outcome results were considered imprecise because of the low/very low number of events. Different follow-up between studies: in Hokusai trial, recurrent VTE was measured at 12 months, in SELECT-D at 6 months. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ Important uncertainty or variability x Possibly important uncertainty or variability o Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	no evidence found	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ Favors the comparison 0 Probably favors the comparison x Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased x Varies ○ Don't know	no evidence found	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	*RESEARCH EVIDENCE*	*ADDITIONAL CONSIDERATIONS*
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes x Varies ○ Don't know	no evidence found	

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	***RESEARCH EVIDENCE***	***ADDITIONAL CONSIDERATIONS***
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes x Varies ○ Don't know	no evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	**low**	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

	JUDGEMENT						
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	**Conditional recommendation for the intervention**	Strong recommendation for the intervention
○	○	X	○

CONCLUSIONS

Recommendation:

QUESTION 13

Should A 12-month anticoagulant (DOACs and LMWH) treatment vs. 6-month anticoagulant treatment be used for active cancer patients with a VTE?	
POPULATION:	patients with active cancer and VTE
INTERVENTION:	A 12-month anticoagulant treatment
COMPARISON:	A 6-month anticoagulant treatment
MAIN OUTCOMES:	
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem
Is the problem a priority?

GIUDIZI	*RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA*	*CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE*
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Venous thromboembolism (VTE) is common among cancer patients, who have a four-fold increased risk of VTE complications compared with the general population. [...] The optimal duration of anticoagulation therapy depends on the balance between the risk of recurrent VTE if treatment is stopped and the risk of bleeding if it is continued; patient preference, life expectancy and cost also need to be considered. Most clinical practice guidelines recommend a minimum of 6 months of anticoagulant therapy for patients with cancer-associated thrombosis and suggest extended treatment beyond 6 months in those with active cancer because of the high risk of recurrent VTE. However, these recommendations are mostly based on expert opinion because data evaluating extended anticoagulant therapy in this patient population are scarce. Di Nisio M. et al J ThrombHaemost. 2019;00:1–9.	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	*RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA*	*CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE*
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know	Per questo quesito sono stati selezionati 2333 lavori e valutati 5 full-text che sono stati esclusi in quanto non rispondevano al quesito posto per i seguenti motivi: 1 revisione sistematica e meta-analisi relativi a confronti non di interesse e 4 RCT relativi a confronti non di interesse	

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	*RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA*	*CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE*
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know	Per questo quesito sono stati selezionati 2333 lavori e valutati 5 full-text che sono stati esclusi in quanto non rispondevano al quesito posto per i seguenti motivi: 1 revisione sistematica e meta-analisi relativi a confronti non di interesse e 4 RCT relativi a confronti non di interesse	

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	***RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA***	***CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE***
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	***RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA***	***CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE***
○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No evidencefound	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	*RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA*	*CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE*
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● Don't know		

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	*RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA*	*CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE*
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ● Varies ○ Don't know	No evidencefound	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	*RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA*	*CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE*
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know	No evidencefound	

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	***RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA***	***CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE***
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know	No evidencefound	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	**Don't know**
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	**Don't know**
CERTAINTY OF EVIDENCE	Verylow	Low	Moderate	High			**No included studies**
VALUES	Important uncertainty	**Possibly important uncertainty or**	Probably no important	No important uncertainty or variability			

	GIUDIZI						
	or variability	**variability**	uncertainty or variability				
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probablyfavors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probablyfavors the intervention	Favors the intervention	Varies	**Don't know**
EQUITY	Reduced	Probablyreduced	Probably no impact	Probablyincreased	Increased	**Varies**	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		**Varies**	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		**Varies**	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	**Conditional recommendation for the intervention**	Strong recommendation for the intervention
○	○	●	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Un trattamento anticoagulante della durata di 12 mesi (DOACs and LMWH) può esser preso in considerazione come prima opzione rispetto allo stesso trattamento della durata di 6 mesi in pazienti con cancro attivo e pregresso evento tromboembolico

Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi

Q1: Nei pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico uno screening intensivo è in grado di migliorare la sopravvivenza identificando neoplasie meno estese e potenzialmente guaribili?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

(((((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Neoplasms/etiology"[Mesh]))) OR (((((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])))))))))))) AND ((("Thromboembolism/etiology"[Mesh]) OR ((((((("Venous Thromboembolism/complications"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/mortality"[Mesh])) OR "Pulmonary Embolism/complications"[Mesh])) OR (‘idiopathic venous thromboembolism’[Title/Abstract] OR ‘venous thromboembolism’[Title/Abstract] OR ‘vein thrombosis’[Title/Abstract] OR ‘pulmonary embolism’[Title/Abstract] OR ‘unprovoked venous thromboembolism’[Title/Abstract])) OR ‘acute deep vein thrombosis’[Title/Abstract]))))) AND ((("Mass Screening/methods"[Mesh]) OR (((((((("Early Detection of Cancer"[Mesh]) OR "Early Diagnosis"[Mesh])) OR (‘Cancer Screening’[Title/Abstract] OR ‘extensive screening’[Title/Abstract] OR ‘occult cancer detection’[Title/Abstract] OR 'early detection'[Title/Abstract] OR screening[Title/Abstract])))) OR ((Screening[Title/Abstract] AND ‘occult cancer’)[Title/Abstract]))) OR ((‘Extensive screening’[Title/Abstract] AND ‘occult malignant disease’)[Title/Abstract])) OR ‘occult cancer detection’[Title/Abstract]))
Records: 192

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'venous thromboembolism'/exp/mj OR 'thromboembolism'/exp/mj OR 'lung embolism'/exp/mj
#5 'idiopathic venous thromboembolism' OR 'venous thromboembolism' OR 'vein thrombosis' OR 'pulmonary embolism' OR 'unprovoked venous thromboembolism' OR 'acute deep vein thrombosis':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'mass screening'/exp/mj OR 'early cancer diagnosis'/exp/mj OR 'early diagnosis'/exp/mj
#8 'cancer screening' OR 'extensive screening' OR 'occult cancer detection' OR 'early detection' OR screening:ti,ab
#9 ((screening OR 'extensive screening') NEAR/4 ('occult cancer' OR 'occult malignant disease' OR 'occult cancer detection')):ti,ab
#10 #7 OR #8 OR #9
#11 #3 AND #6 AND #10
#12 #3 AND #6 AND #10 AND [embase]/lim
Records: 1789

selezionati 9 records

Q2: Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica è indicata la profilassi con anticoagulanti?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

(((((((((("Neoplasms/surgery"[Mesh]) OR ((((((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])))))))))))))))) AND ((((((("Thromboembolism/etiology"[Mesh]) OR (((((((
"Venous Thromboembolism/complications"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/mortality"[Mesh]
)))))))) OR (((‘venous thromboembolism’[Title/Abstract] OR ‘vein thrombosis’[Title/Abstract] OR ‘pulmonary embolism’[Title/Abstract] OR ‘unprovoked venous thromboembolism’[Title/Abstract] OR ‘acute deep vein thrombosis’)[Title/Abstract] AND prevention[Title/Abstract]))) AND (("Heparin"[Mesh])

OR ('Unfractionated Heparin'[Title/Abstract] OR 'Heparinic Acid'[Title/Abstract] OR Liquaemin[Title/Abstract] OR 'Sodium Heparin'[Title/Abstract] OR 'Heparin Sodium'[Title/Abstract] OR 'alpha-Heparin'[Title/Abstract] OR 'alpha Heparin'[Title/Abstract]))
Records: 490

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 ((neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*) NEAR/4 surgery):ti,ab
#2 'venous thromboembolism' OR 'vein thrombosis' OR 'pulmonary embolism' OR 'unprovoked venous thromboembolism' OR 'acute deep vein thrombosis':ti,ab
#3 #1 AND #2
#4 'heparin'/exp/mj
#5 'heparin':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
Records: 345

selezionati 1 record

Q3: Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore quale dose di EBPM deve essere utilizzata nella profilassi perioperatoria?

Q4: Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore deve essere presa in considerazione una profilassi prolungata per ridurre il rischio tromboembolico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((("Neoplasms/surgery"[Mesh]) OR ((((((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])))))))))))))))))) AND (((((("Heparin"[Mesh]) OR ('Unfractionated Heparin'[Title/Abstract] OR 'Heparinic Acid'[Title/Abstract] OR Liquaemin[Title/Abstract] OR 'Sodium Heparin'[Title/Abstract] OR 'Heparin Sodium'[Title/Abstract] OR 'alpha-Heparin'[Title/Abstract] OR 'alpha Heparin'[Title/Abstract])))) AND ((((((((("Prophylactic antithrombotic therapy"[Title/Abstract] OR Thromboprophylaxis[Title/Abstract]))
Records: 221

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 ((neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*) NEAR/4 surgery):ti,ab
#2 'heparin'/exp/mj
#3 'heparin':ti,ab
#6 #2 OR #3
#7 'prophylactic antithrombotic therapy' OR thromboprophylaxis:ti,ab
#8 #1 AND #6 AND #7
Records: 104

selezionati 5 records

Q5: La profilassi antitrombotica deve essere considerata in tutti i pazienti ambulatoriali che ricevono un trattamento chemioterapico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2019)

((((((((((((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/drug therapy"[Mesh]))) OR (((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])))))))))) AND ((((((((("Prophylactic antithrombotic therapy"[Title/Abstract] OR Thromboprophylaxis[Title/Abstract] OR “thromboembolic events” [Title/Abstract] OR "New Oral Anticoagulants (NOACs)"[Title/Abstract] OR (NOACs) [Title/Abstract] OR "low-molecular-weight heparin"[Title/Abstract])))) OR (((((("Dabigatran"[Mesh]) OR "apixaban" [Supplementary Concept]) OR "Rivaroxaban"[Mesh])) OR (dabigatran[Title/Abstract] OR Pradaxa[Title/Abstract] OR Apixaban[Title/Abstract] OR eliquis[Title/Abstract] OR Rivaroxaban[Title/Abstract] OR Xarelto[Title/Abstract])))))))))))))) AND ((((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))) OR ((((((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*"[Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))))))))
Records: 1228

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'apixaban'/exp/mj OR 'dabigatran'/exp/mj OR 'rivaroxaban'/exp/mj
#5 'prophylactic antithrombotic therapy' OR thromboprophylaxis OR 'thromboembolic events' OR 'new oral anticoagulants (noacs)' OR noacs OR 'low-molecular-weight heparin' OR dabigatran OR pradaxa OR apixaban OR eliquis OR rivaroxaban OR xarelto:ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 #3 AND #25 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim
Records: 1848

selezionati 3 records

Q6: Nei pazienti portatori di caterere venoso centrale è indicata una profilassi antitrombotica?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((("Anticoagulants"[Mesh]) OR (‘Anticoagulation Agents’[Title/Abstract] OR ‘Anticoagulant Agents’[Title/Abstract] OR ‘Anticoagulant Drugs’[Title/Abstract] OR Anticoagulant[Title/Abstract])) AND ((("Central Venous Catheters/adverse effects"[Mesh]) OR 'Central Venous Catheter'[Title/Abstract])))
Records: 65

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'anticoagulation'/exp/mj
#2 'anticoagulation agents' OR 'anticoagulant agents' OR 'anticoagulant drugs' OR anticoagulant:ti,ab

#3 #28 OR #29
#4 'central venous catheter'/exp/mj
#5 'central venous catheter':ti,ab
#6 #31 OR #32
#7 #30 AND #33
Records: 281

selezionati 1 record

Q7: Nei pazienti ospedalizzati l'utilizzo della profilassi primaria con anticoagulanti dovrebbe essere preso in considerazione?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((("Anticoagulants"[Mesh]) OR (‘Anticoagulation Agents’[Title/Abstract] OR ‘Anticoagulant Agents’[Title/Abstract] OR ‘Anticoagulant Drugs’[Title/Abstract] OR Anticoagulant[Title/Abstract])))
AND
(("Hospitalization"[Mesh]) OR (‘hospitalized medical patients’[Title/Abstract] OR ‘medical inpatients’[Title/Abstract]))
Records: 2649

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'anticoagulation'/exp/mj
#2 'anticoagulation agents' OR 'anticoagulant agents' OR 'anticoagulant drugs' OR anticoagulant:ti,ab
#3 #28 OR #29
#4 'hospital patient'/exp/mj
#5 'hospitalized medical patients' OR 'medical inpatients':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
Records: 256

selezionati 3 records

Q8: Nei pazienti oncologici con TEV acuto la terapia anticoagulante iniziale deve essere effettuata con ENF, EBPM, fondaparinux, rivaroxaban o apixaban?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((((((((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/drug therapy"[Mesh]))) OR (((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])))))))))))) AND ((((((("Venous Thromboembolism/complications"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/epidemiology"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/etiology"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/pathology"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/prevention and control"[Mesh]))) OR (("Thromboembolism/complications"[Mesh] OR "Thromboembolism/epidemiology"[Mesh] OR "Thromboembolism/etiology"[Mesh] OR "Thromboembolism/pathology"[Mesh] OR "Thromboembolism/prevention and control"[Mesh]))))))))))))))) AND ((((("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) OR ((Dalteparin[Title/Abstract] OR Tedelparin[Title/Abstract] OR ‘Dalteparin Sodium’[Title/Abstract] OR Fragmin[Title/Abstract] OR Fragmine[Title/Abstract] OR Enoxaparin[Title/Abstract] OR Enoxaparine[Title/Abstract] OR Lovenox[Title/Abstract] OR

Clexane[Title/Abstract] OR Nadroparin[Title/Abstract] OR Nadroparine[Title/Abstract] OR 'Nadroparin Calcium'[Title/Abstract] OR Fraxiparin[Title/Abstract] OR Fraxiparine[Title/Abstract] OR Tinzaparin[Title/Abstract] OR 'Tinzaparin Sodium'[Title/Abstract] OR Innohep[Title/Abstract]))))) OR (("Heparin"[Mesh:NoExp]) OR ('Unfractionated Heparin'[Title/Abstract] OR 'Heparinic Acid'[Title/Abstract] OR Liquaemin[Title/Abstract] OR 'Sodium Heparin'[Title/Abstract] OR 'Heparin Sodium'[Title/Abstract] OR 'alpha-Heparin'[Title/Abstract] OR 'alpha Heparin'[Title/Abstract])))
Records: 754

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'venous thromboembolism'/exp/mj OR 'thromboembolism'/exp/mj OR 'lung embolism'/exp/mj
#5 'venous thromboembolism' OR 'vein thrombosis' OR 'pulmonary embolism' OR 'unprovoked venous thromboembolism' OR 'acute deep vein thrombosis':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'low molecular weight heparin'/exp/mj OR 'heparin'/exp/mj
#8 dalteparin OR tedelparin OR 'dalteparin sodium' OR fragmin OR fragmine OR enoxaparin OR enoxaparine OR lovenox OR clexane OR nadroparin OR nadroparine OR 'nadroparin calcium' OR fraxiparin OR fraxiparine OR tinzaparin OR 'tinzaparin sodium' OR innohep OR 'unfractionated heparin' OR 'heparinic acid' OR liquaemin OR 'sodium heparin' OR 'heparin sodium' OR 'alpha-heparin' OR 'alpha heparin':ti,ab
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9 #39 AND #47 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim
Records: 1024

selezionati 1 record

Q9: Nei pazienti oncologici con TEV acuto è indicato l'uso del filtro cavale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((((((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/drug therapy"[Mesh]))) OR (((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])))))))))))) AND ((((((((("Venous Thromboembolism/complications"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/epidemiology"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/etiology"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/pathology"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/prevention and control"[Mesh]))) OR (("Thromboembolism/complications"[Mesh] OR "Thromboembolism/epidemiology"[Mesh] OR "Thromboembolism/etiology"[Mesh] OR "Thromboembolism/pathology"[Mesh] OR "Thromboembolism/prevention and control"[Mesh])))))))))))) AND "Vena Cava Filters"[Mesh]) OR ('vena cava filters'[Title/Abstract] OR 'inferior vena cava filters'[Title/Abstract])
Records: 74

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'venous thromboembolism'/exp/mj OR 'thromboembolism'/exp/mj OR 'lung embolism'/exp/mj

#5 'venous thromboembolism' OR 'vein thrombosis' OR 'pulmonary embolism' OR 'unprovoked venous thromboembolism' OR 'acute deep vein thrombosis':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'vena cava filter'/exp/mj
#8 'vena cava filter' OR 'inferior vena cava filter':ti,ab
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9
Records: 999

selezionati 1 record

Q10: Nei pazienti oncologici con TEV è indicata una terapia anticoagulante di almeno 3-6 mesi con EBPM o con DOAC?

Q11: Nei pazienti con cancro in terapia oncologica, che hanno sviluppato un evento tromboembolico è indicata una terapia anticoagulante di elezione con EBPM della durata di almeno sei mesi vs. una terapia anticoagulante con DOACdella durata di almeno sei mesi, nella fase di mantenimento?

Q12: Nei pazienti oncologici con TEV incidentale è indicata la terapia anticoagulante?

Q13: Nei pazienti neoplastici con cancro in fase attiva e con episodio di TEV la prosecuzione del trattamento con anticoagulanti è indicata oltre i primi 3-6 mesi

Q14: In pazienti oncologici con TEV ricorrente è indicato un incremento della dose della terapia anticoagulante oppure il passaggio ad altra terapia anticoagulante?

Q17: *In pazienti con TEV e tumori cerebrali primitivi o metastasi cerebrali è indicata la terapia anticoagulante?*

Q18: *L'utilizzo degli anticoagulanti nel paziente neoplastico può influenzare la prognosi della malattia ?*

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2019)

((((((((((((((((((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/drug therapy"[Mesh]))) OR (((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])))))))))))) AND ((((((((("Venous Thromboembolism/complications"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/epidemiology"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/etiology"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/pathology"[Mesh] OR "Venous Thromboembolism/prevention and control"[Mesh]))) OR (("Thromboembolism/complications"[Mesh] OR "Thromboembolism/epidemiology"[Mesh] OR "Thromboembolism/etiology"[Mesh] OR "Thromboembolism/pathology"[Mesh] OR "Thromboembolism/prevention and control"[Mesh])))))))))))) AND ((((("Anticoagulants/administration and dosage"[Mesh] OR "Anticoagulants/adverse effects"[Mesh] OR "Anticoagulants/pharmacology"[Mesh] OR "Anticoagulants/therapy"[Mesh]))) OR (("Factor Xa Inhibitors"[Mesh]) OR ('Direct thrombin inhibitors (DTIs)'[Title/Abstract] OR 'Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs)'[Title/Abstract] OR 'direct-acting oral anticoagulants (DOAC)[Title/Abstract]))) OR (((((("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) OR ((Dalteparin[Title/Abstract] OR Tedelparin[Title/Abstract] OR 'Dalteparin Sodium'[Title/Abstract] OR Fragmin[Title/Abstract] OR Fragmine[Title/Abstract] OR Enoxaparin[Title/Abstract] OR Enoxaparine[Title/Abstract] OR

Lovenox[Title/Abstract] OR Clexane[Title/Abstract] OR Nadroparin[Title/Abstract] OR Nadroparine[Title/Abstract] OR 'Nadroparin Calcium'[Title/Abstract] OR Fraxiparin[Title/Abstract] OR Fraxiparine[Title/Abstract] OR Tinzaparin[Title/Abstract] OR 'Tinzaparin Sodium'[Title/Abstract] OR Innohep[Title/Abstract])))))))
Records: 971

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj
#2 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'venous thromboembolism'/exp/mj OR 'thromboembolism'/exp/mj OR 'lung embolism'/exp/mj
#5 'venous thromboembolism' OR 'vein thrombosis' OR 'pulmonary embolism' OR 'unprovoked venous thromboembolism' OR 'acute deep vein thrombosis':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'low molecular weight heparin'/exp/mj OR 'heparin'/exp/mj
#8 dalteparin OR tedelparin OR 'dalteparin sodium' OR fragmin OR fragmine OR enoxaparin OR enoxaparine OR lovenox OR clexane OR nadroparin OR nadroparine OR 'nadroparin calcium' OR fraxiparin OR fraxiparine OR tinzaparin OR 'tinzaparin sodium' OR innohep:ti,ab
#9 ('anticoagulant agent'/exp/mj) OR 'anticoagulation agents' OR 'anticoagulant agents' OR 'anticoagulant drugs' OR anticoagulant:ti,ab
#10 'Direct thrombin inhibitors (DTIs)' OR 'Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs)' OR 'direct-acting oral anticoagulants (DOAC):ti,ab
#11 #7 OR #8 OR #9 OR #10
#3 AND #6 AND #11 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim
Records: 1051

selezionati 15 records

Q15: In pazienti oncologici con trombosi splancnica è indicata la terapia anticoagulante?

Q16: In pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

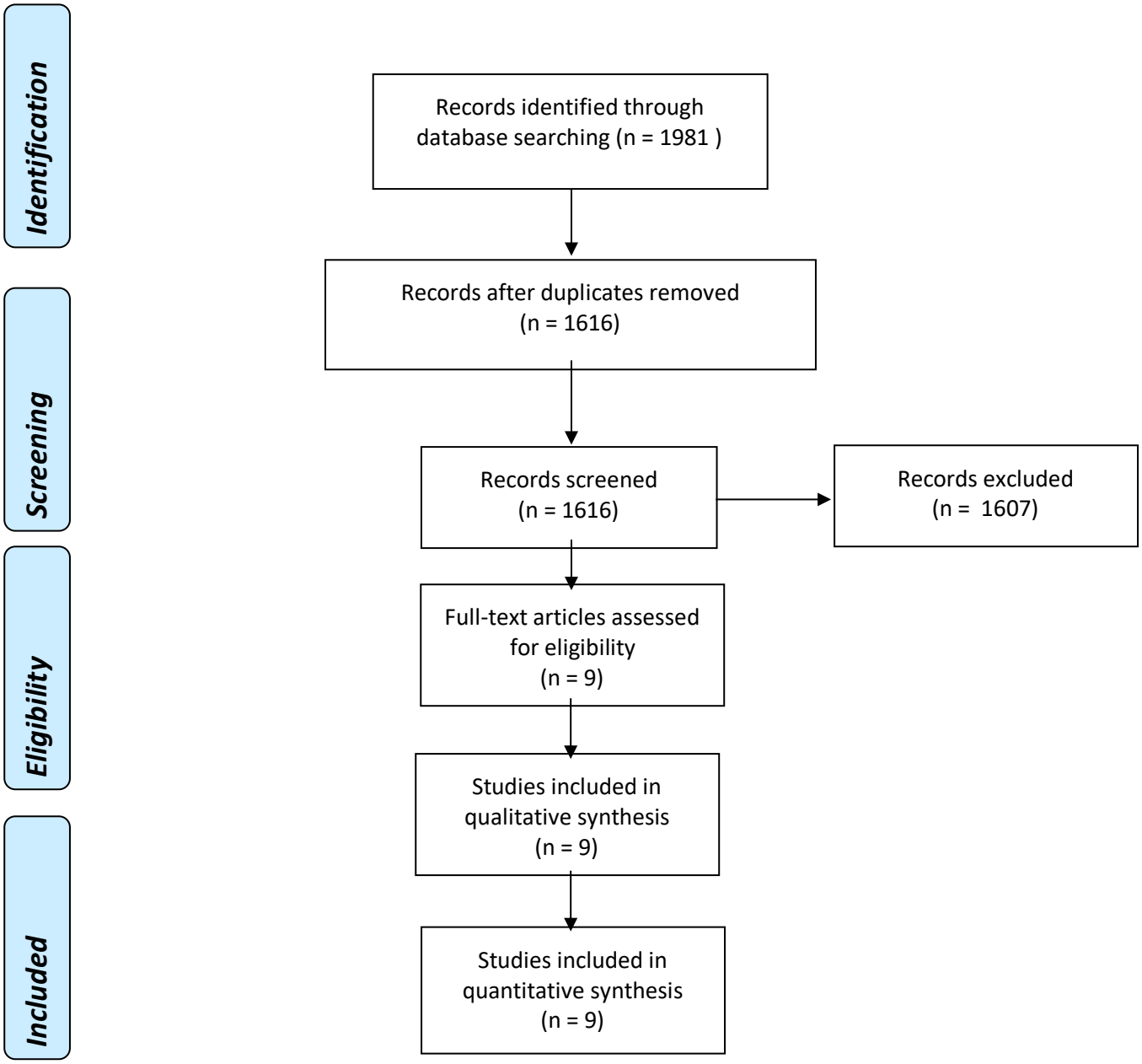
((("Venous Thromboembolism"[Mesh]) OR 'Splanchnic vein thrombosis'[Title/Abstract])) AND ((("Anticoagulants/administration and dosage"[Mesh] OR "Anticoagulants/adverse effects"[Mesh] OR "Anticoagulants/pharmacology"[Mesh] OR "Anticoagulants/therapy"[Mesh]))) AND (((‘Anticoagulation Agents’[Title/Abstract] OR ‘Anticoagulant Agents’[Title/Abstract] OR ‘Anticoagulant Drugs’[Title/Abstract] OR Anticoagulant[Title/Abstract])))))
Records: 668

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

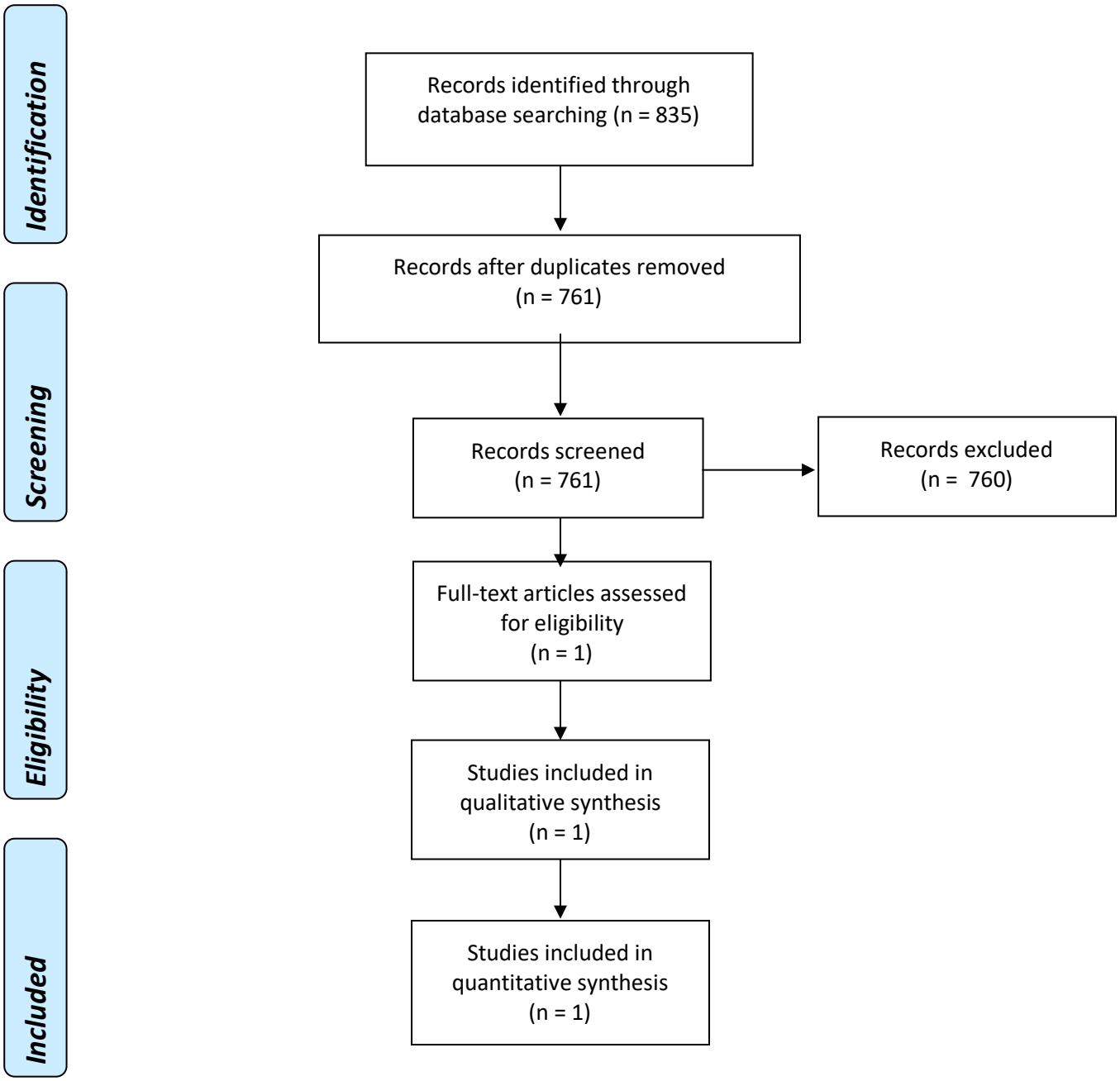
#1 ('splanchnic vein thrombosis' NEAR/4 'splanchnic vein thrombosis'):ti,ab
Records: 435

selezionati 4 records

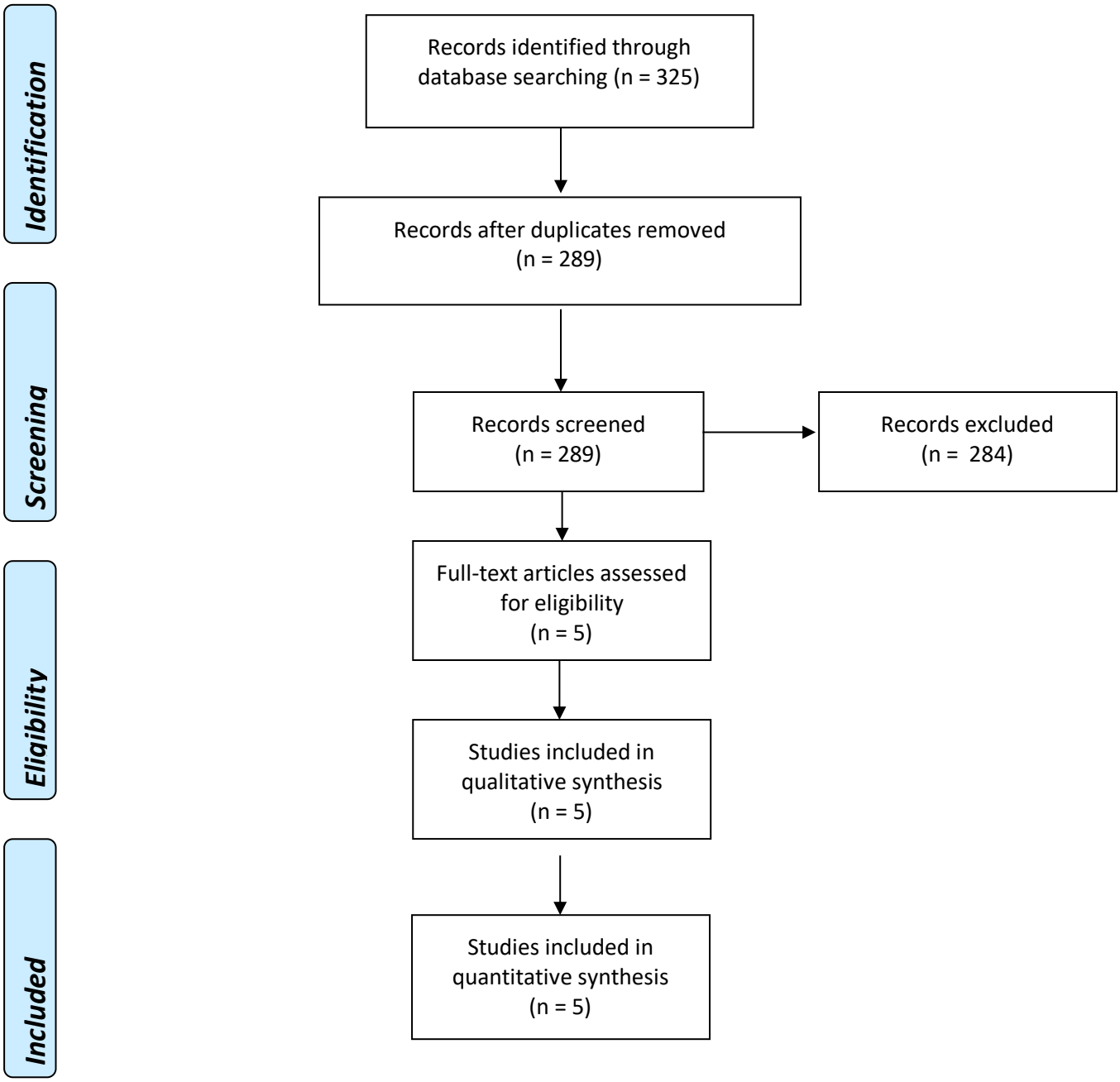
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: Nei pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico uno screening intensivo è in grado di migliorare la sopravvivenza identificando neoplasie meno estese e potenzialmente guaribili?



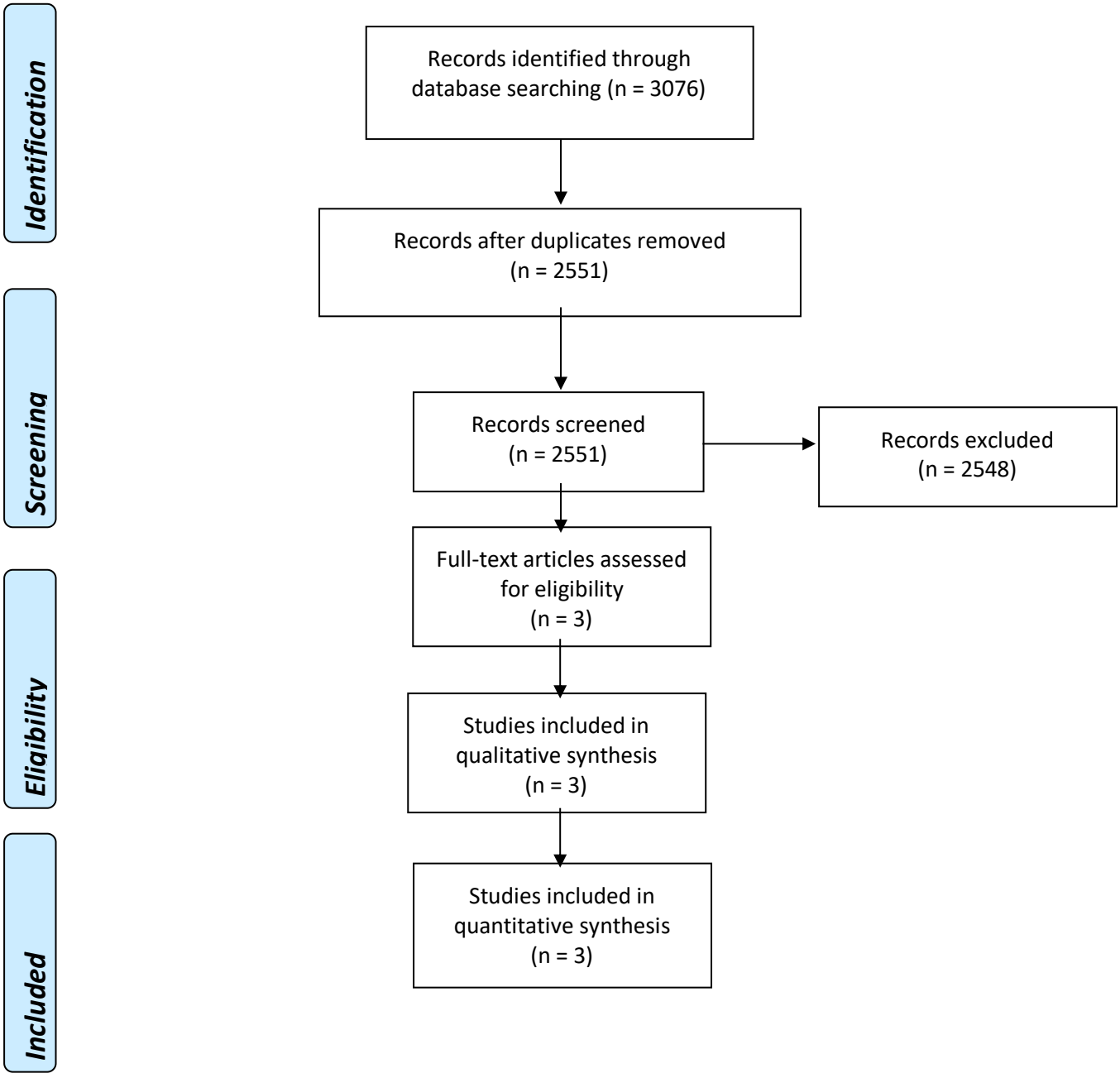
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica è indicata la profilassi con anticoagulanti?



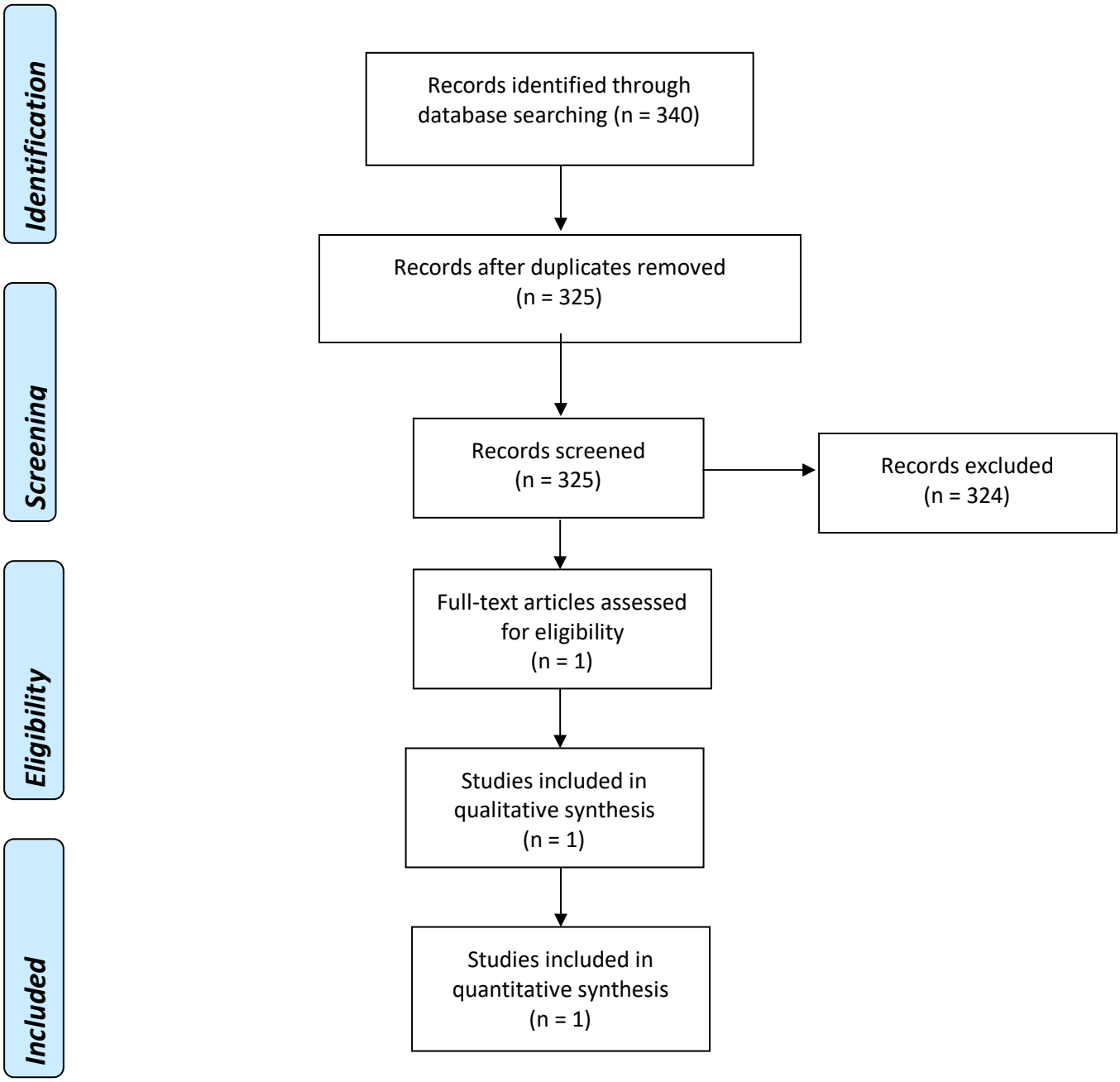
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3-4



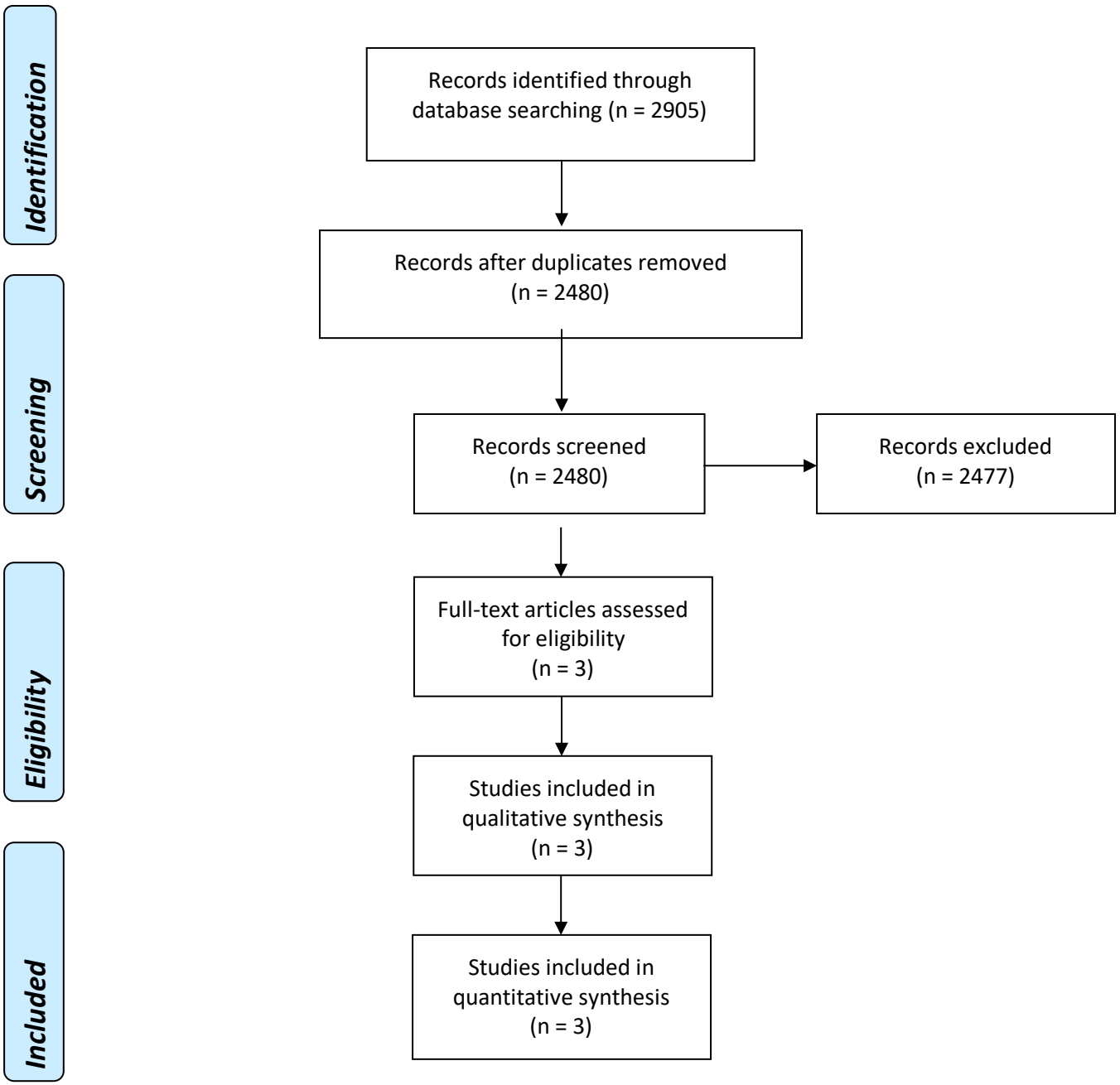
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5: La profilassi antitrombotica deve essere considerata in tutti i pazienti ambulatoriali che ricevono un trattamento chemioterapico?



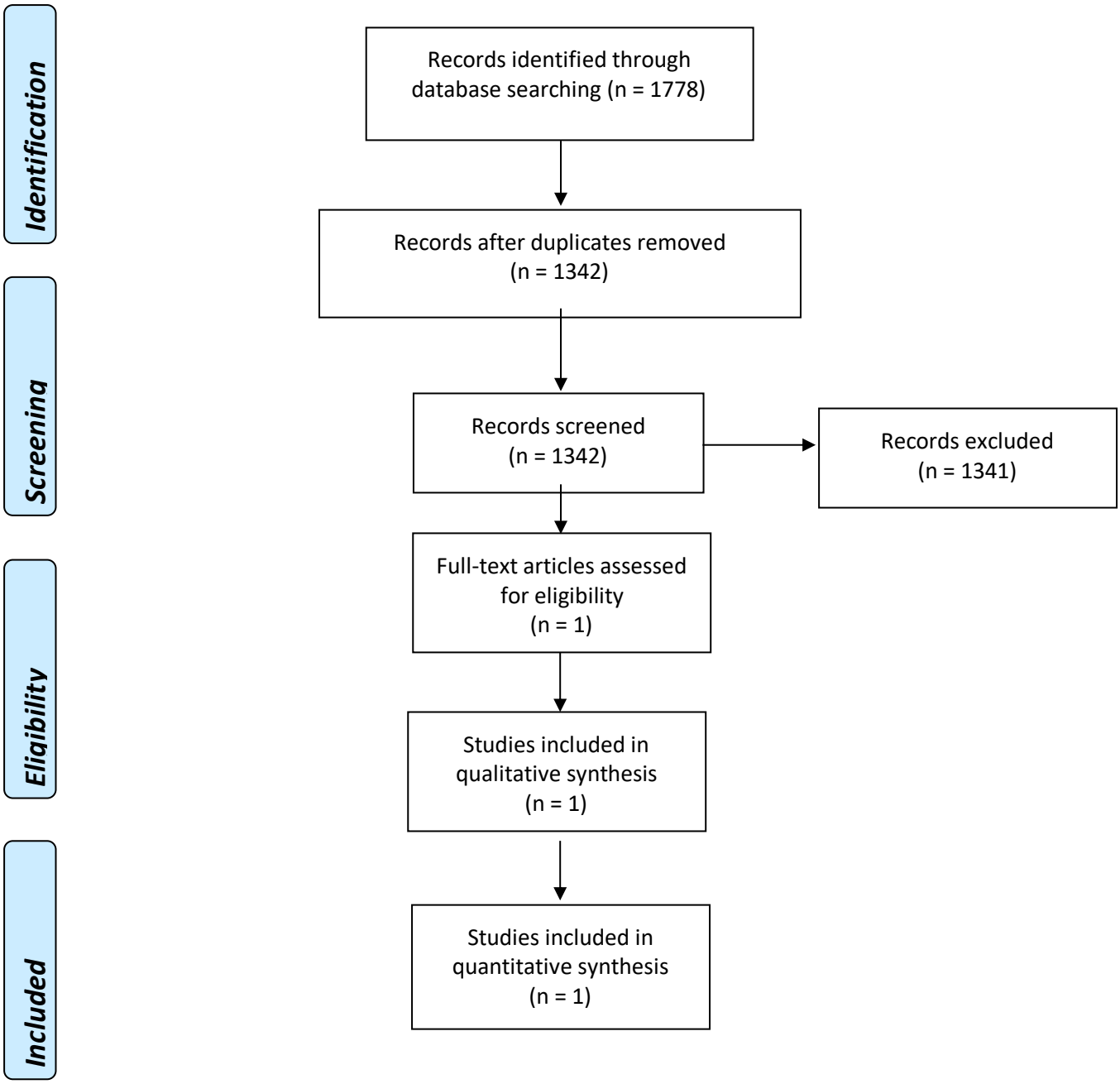
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6: Nei pazienti portatori di caterere venoso centrale è indicata una profilassi antitrombotica



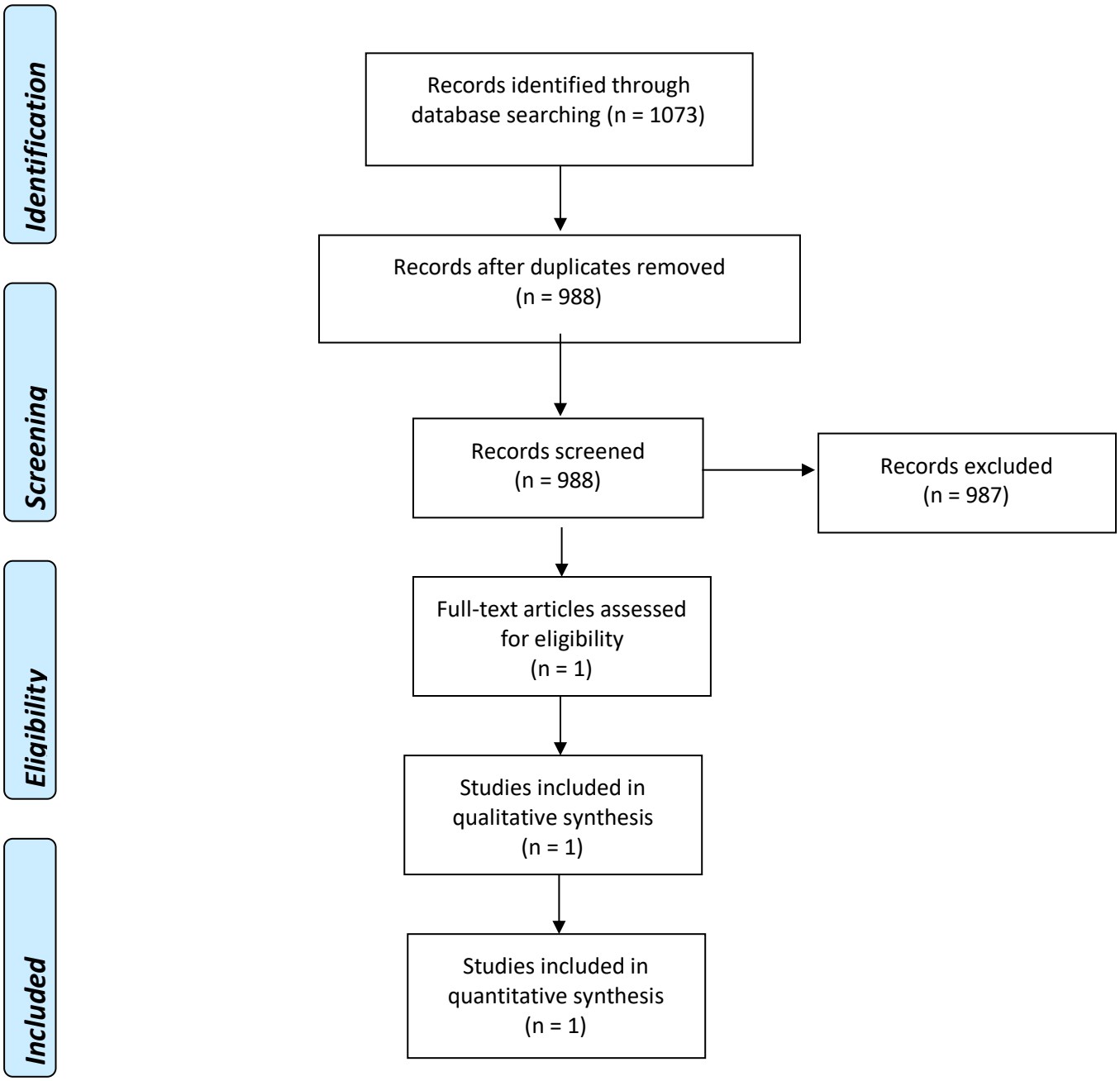
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7: Nei pazienti ospedalizzati l'utilizzo della profilassi primaria con anticoagulanti dovrebbe essere preso in considerazione?



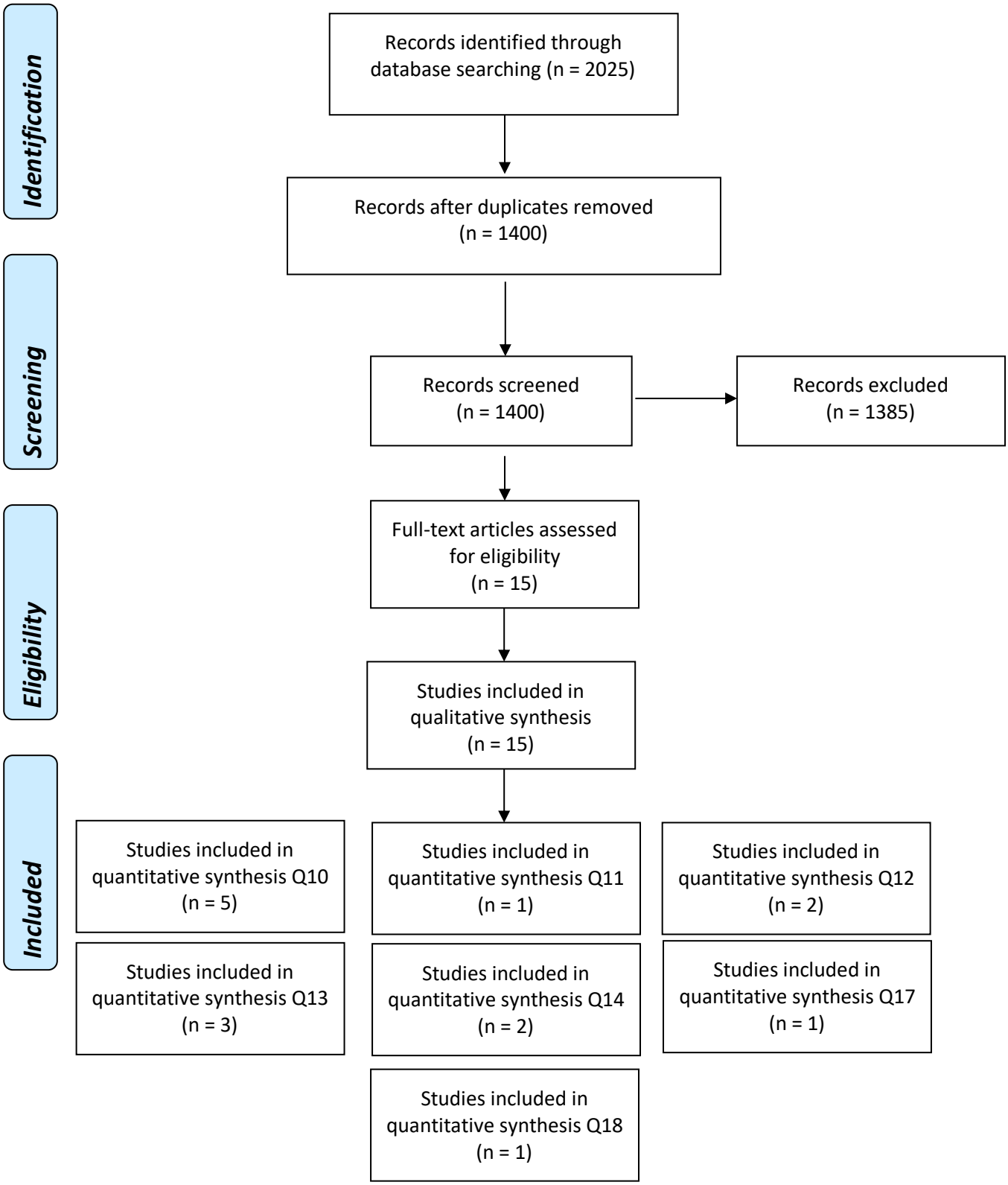
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8: Nei pazienti oncologici con TEV acuto la terapia anticoagulante iniziale deve essere effettuata con ENF, EBPM, o apixaban?



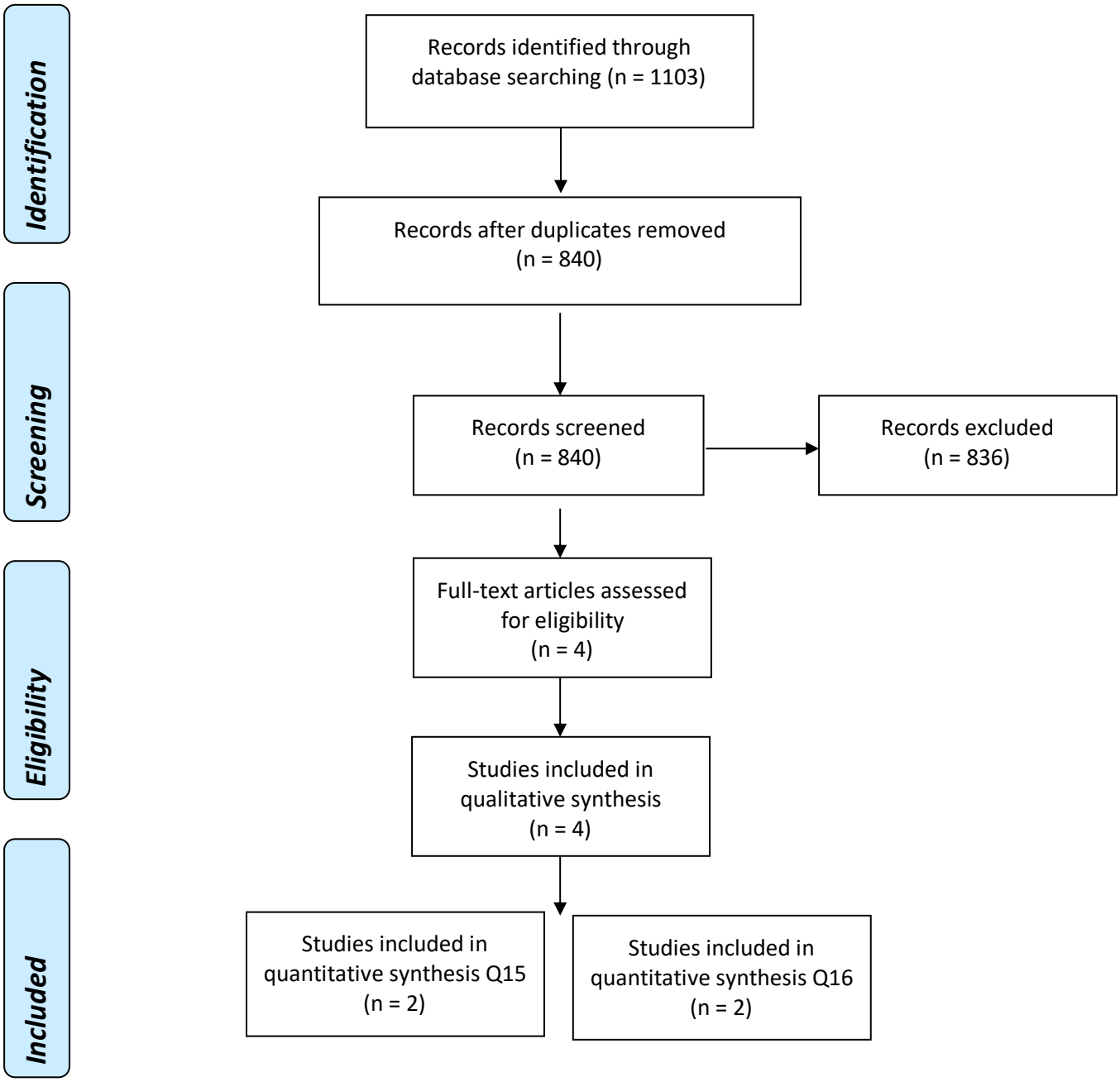
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9: Nei pazienti oncologici con TEV acuto è indicato l'uso del filtro cavale?



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10-14;Q17-18



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15-16



Associazione Italiana Oncologia Medica

LINEE GUIDA AIOM 2019.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

17 gennaio 2019

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE 109
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET 109
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM 109
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA 109
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG 109
C. METODOLOGIA 110
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI 112
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE 112
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO 113
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM 113
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE 113
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI 113
4. BIBLIOGRAFIA 115
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM 117
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE 117
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA 117
2.1. Formulazione del Quesito Clinico 117
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche 118
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche 118
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso 119
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015 119
2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze" 121
2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE) 122
2.4.1. Bilancio tra benefici e danni 124
3. Raccomandazioni cliniche 125
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche 126
3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno 128
4. CRITICAL APPRAISAL 129
5. Voci bibliografiche 132

LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Stefania Gori, Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti, Valter Torri

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza e rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.
Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:
1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.
È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.
Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.
Questa organizzazione rende più rapida ed efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da quattro metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 39 e la maggior parte è ancora composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).
Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte

alla valutazione e alla decisione. In 6 Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o Associazione di pazienti.
Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2017, www.aiom.it) al contesto italiano.
Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del …..").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

> **P: Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)
>
> **I: il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
>
> **C: è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)
>
> **O: con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di un bibliometrista esperto.
- **Il panel indipendentemente dal Gruppo Metodologico** identifica gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 5/7 della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome ,** che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento

che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.

- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui manchino evidenze o una raccomandazione fosse per lo più basata sulle opinioni del panel, anche questo verrà esplicitato nel box della raccomandazione come di seguito: "* giudizio espresso dal panel" e la qualità delle evidenze sarà indicata con un asterisco (*).
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	**Terminologia**	**Significato**
Positiva Forte	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che **i benefici sono prevalenti sui danni**)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **può** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (**incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni**)
Negativa Debole	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **non dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (**incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici**)
Negativa Forte	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **non deve** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che **i danni sono prevalenti sui benefici**)

	intenzione"	

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per "prendere in considerazione" non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc) e alle sue preferenze/attese/valori.
  L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo "non categorico" è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)
  Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegate Guidelines Network (SIGN) (vedi "Come leggere le raccomandazioni").
  Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti "ancora aperti". Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.
Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.
I panelisti si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.
L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.
È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.
È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.
Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi cinque anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfettibili.
Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√		Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Per GRADE: Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	Per GRADE: criteri di inclusione/esclusione evidenze esplicitati in corso d'opera; quasi mai a priori (quesiti a volte poco chiari)
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	Escludendo i quesiti risolti con GRADE, poche LG si attengono alla valutazione metodologica del corpo delle evidenze come espresso nel manuale operativo
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze)
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	√	Escludendo il GRADE, le raccomandazioni espresse raramente rispecchiano quanto descritto nel testo
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√		
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√		
14	Procedure di aggiornamento continuo	√		
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√		
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√		Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente			Richiesto ma non implementato dalla quasi totalità delle LG

	identificabili		
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG		
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG		
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi due anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√*	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	NR	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√&	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√&	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	NR	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√*	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√*	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√*	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√*	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√*	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

*Solo per il processo GRADE;&solo per alcune LG (manca il paziente)
NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

1- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research.Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
2- Haynes BR: Physycians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
3- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group.Incorporatingconsiderations of resources use intogradingrecommendations.BMJ. 2008 May24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ.GRADE guidelines: 10.

Considering resource use and rating the quality of economic evidence.J ClinEpidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo, Valter Torri

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.
Recentemente SIGN (Scottish Intercollegate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.
Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.
Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.
Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (panelisti) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "criticiper poter prendere una decisione clinica)")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei panelisti, utilizzando una scala a nove punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating **(mediana del voto)**	**Importanza**	**Incluso in**
7 8 9	*outcome* importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	*outcome* importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	*outcome* non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I panelisti che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.
A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.
Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.
Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc, seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.
In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.
La strategia di ricerca deve essere esplicitata, disponibile (in appendice o *on demand*) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.
Durante il processo di produzione di raccomandazioni con **il metodo GRADE**, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).
L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.
In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.
È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)[1]. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.
Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti che ancora non saranno affrontati con metodologia GRADE, rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.
Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).
Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".
Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo **(⁻)** non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno **(⁻)** si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (⁺⁺) (*rischio molto basso*), (⁺) (*rischio basso*) (⁻), (*rischio elevato*). Il ***Livello di Evidenza SIGN*** (**Tab.2**) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante ed essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

[1] descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.
La ***Qualità Globale delle Evidenze SIGN*** (**Tab.3**) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.
Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

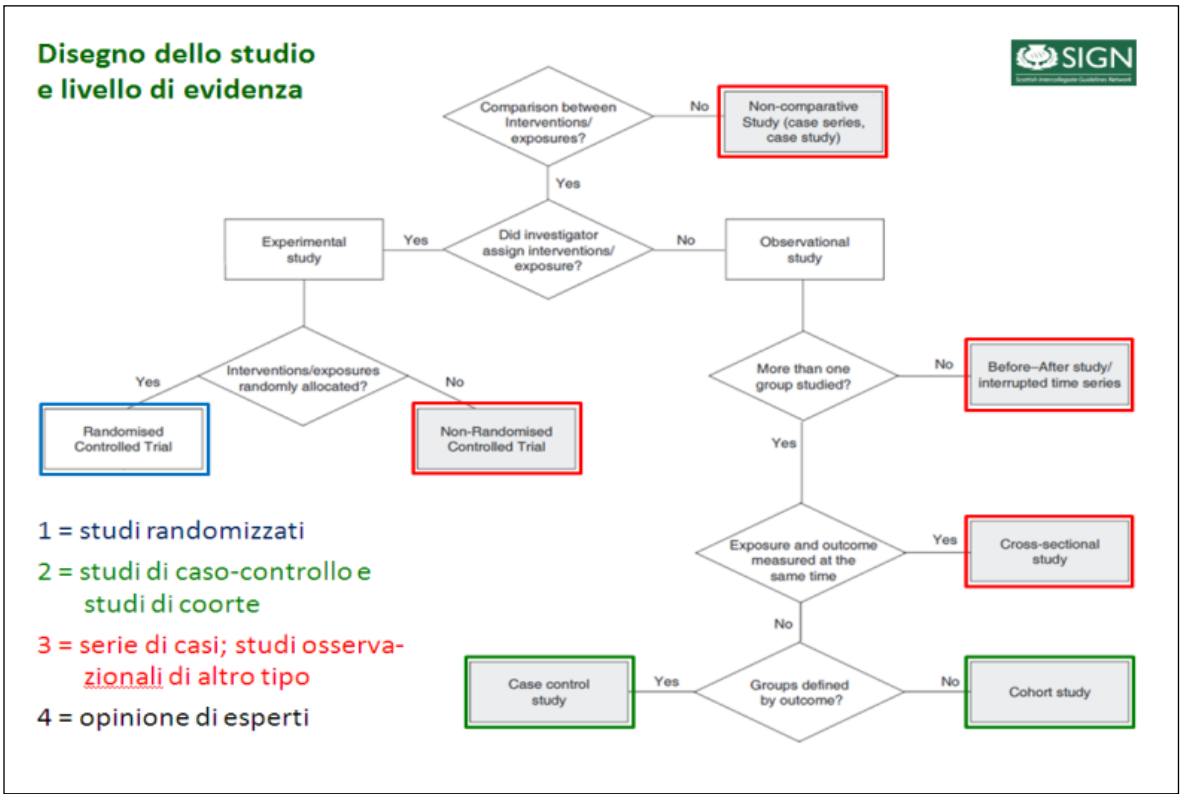


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento ed effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento ed effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio

	che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target *oppure*
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

A. studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
B. studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
C. popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
D. differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
E. differenze di etnia
F. etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (++), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**[2] a **B**[3].

[2] RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

[3] RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ ***Study design*** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
  - **5.2.** truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (concealed) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
  - **5.3.** mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
  - **5.4.** perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
    - 5.4.1. esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
  - **5.5.** interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
    - **5.5.1.** altri bias outcome specifici: *crossover.*
  - 6. *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.

- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
  - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
  - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.

- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
  - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
  - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
    - ***NB*** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere

- Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ✓ ***Consistency*** – *valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ ***Publication bias*** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
    1. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.
A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).
In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	**Studio controllato e randomizzato = alta** **Studio osservazionale = bassa** **Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso**
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (*directness*) 4. Imprecisione o dati insufficienti (*sparse data*) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication* e *reporting bias*) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento-*outcome* forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-*outcome* molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.
Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.
Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.4.1. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.
La decisione sul bilancio tra effetti positivi ed effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.
Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

2.4.2. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.
Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche[4]

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli **(Tab.6)**:

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **può** essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Negativa Debole	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **non dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente

[4] A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

	terapeutica	selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **non deve** essere preso in considerazione	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione "forte" si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
  1.2. una raccomandazione "forte" dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione "debole".
  - le raccomandazioni "deboli" sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione "debole" può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione debole, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde **(Tab.7)**.

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3)[5]	**Positiva debole**

[5] A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione **(Tab.8)**.

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Positiva forte

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è arancione **(Tab.9).**

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endocrina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	**Positiva debole**

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

1

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con **Nivolumab** può essere preso in considerazione in alternativa a un ritrattamento con inibitore di VEGF/VEGFr o un inibitore di mTOR?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Nivolumab dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.
Forza della raccomandazione: **Positiva Forte**
Qualità delle Evidenze (confronto vs Everolimus): **Bassa.** *Outcome* di beneficio: Bassa; *Outcome* di danno: Bassa
Motivazioni/Commenti al rapporto Beneficio/Danno (Confronto vs Everolimus): *Outcome* di beneficio: 27% riduzione relativa del rischio di decesso, 22% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento dei parametri di qualità della vita, della stomatite, della nausea e della anemia rispetto ad Everolimus. *Outcome* di danno: maggiore incidenza di prurito (14%) rispetto ad everolimus (9.8%). Fatigue sovrapponibile

Votazione rapporto Beneficio/Danno			
Favorevole	**Incerto (favorevole)**	**Incerto (sfavorevole)**	**Sfavorevole**
8	**0**	**0**	**0**
Votazione Forza della Raccomandazione			
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**
8	**0**	**0**	**0**

Implicazioni per le ricerche future:
Necessità di uno studio randomizzato *vs* Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.
Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (https://snlg.iss.it/) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.
Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure** (**CNEC**) sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far si che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio ≥70% dello strumento AGREE II e un punteggio ≥0% nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto due gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.

CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei due o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot.)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETEROGENEITA' DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in

dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	particolare nelle figure (Q-test, I^2), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	**STUDI CASO-CONTROLLO**
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguata percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondi mento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of s**ystematic reviews**, 2007 Shea et a. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.
PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher at al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.
CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher,et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.
RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: http://handbook.cochrane.org.
NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali
STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica
QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica
EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito http://www.equator-network.org . Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio:da 1 a N).) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)
È preferibile utilizzare il metodo "Vancouver" (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.
Link: https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver

Esempio
Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastaticrenalcell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). Eur Urol. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome WALTER

Cognome AGENO

Qualifica PROFESSORE ORDINARIO DI MEDICINA INTERNA

Ente di appartenenza Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università degli Studi dell'Insubria

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  Partecipazione ad advisory boards per Bayer, Portola, Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim, Sanofi

  ……

  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
  Supporto alla ricerca da Bayer
  ……
  ……
  ……
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
  ……
  ……
  ……
  …….

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

……

……..

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. Walter Ageno Data 21 09 2019……..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANDREA

Cognome ANTINOZZO

Qualifica DIRIGENTE MEDICO I LIVELLO

Ente di appartenenza AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 11/9/19

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome……Sandro

Cognome…Barni

Qualifica…Medico Oncologo…….

Ente di appartenenza…nessuno…

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  Genomic Health, Bayer AG, Eli-Lilly, Roche, Italfarmaco, Eisai, Astellas, Mylan, Leo Pharma, Pharmanutra…

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

.

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall’industria

  ……
  …
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Data…22.09.2019……..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Cecilia

Cognome.....Becattini

Qualifica.....Professore di Medicina Interna in convenzione con SSN

Ente di appartenenza.....Azienda..Ospedaliera..di..Perugia

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  ...Letture..sponsorizzate..per..conto..di..Bayer..Healthcare,..Daiichi..Sankyo,..Bristol..Myer..Squibb.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data...20/02/2019.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Irma

Cognome Bisceglia

Qualifica Dirigente I livello Cardiologo

Ente di appartenenza Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  Bayer ……

  Daichii Sankio ……

  Pfeizer ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  Daichii Sankio……

  Bayer……

  ……

  …….

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

……

……..

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Irma Bisceglia Data 25/11/2019……..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONELLA

Cognome DELOGU

Qualifica INFERMIERA

Ente di appartenenza ASSL OLBIA - ATS SARDEGNA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NESSUNA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NESSUNA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  NESSUNA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  NESSUNA

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 23/09/19 Data... Daniela Allegri

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome…Marcello……

Cognome…Di Nisio……

Qualifica…Ricercatore tipo B……..

Ente di appartenenza…Università G. D'Annunzio, Chieti……

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  Bayer, Daiichi Sankyo, BMS-Pfizer, Leopharma

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:……

Tipo di azione:……Numero di azioni:……..

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

Data...16.09.2019

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome…ANNA……

Cognome… FALANGA ……

Qualifica.. Professore ordinario Ematologia e Direttore Unità Operativa complessa di Immunoematologia.

Ente di appartenenza…Università di Milano Bicocca e Ospedale Papa Giovanni XXIII-Bergamo

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NO……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  …NO……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  …NO……

  ……

  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  …NO……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

……speakers' bureau: Novartis, Bayer.

……

…….

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

……NO……

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede…Anna Falanga…… Data…12/09/2019……..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... AUGUSTO BRAHANTE .....

Cognome..... FEDERICI .....

Qualifica..... DOCENTE MALATTIE DEL SANGUE .....

Ente di appartenenza..... UNIVERSITÀ DI MILANO .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ..... NESSUNA .....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ..... NESSUNA .....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....

  ..... NESSUNA .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  NESSUNA

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  NESSUNA

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

NESSUNO

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....19/09/2019

Prof. Augusto B. Federici
C.F. [illegible] 2A16 F205W
[illegible] - Direttore
[illegible] e Med. Trasf.
[illegible] L. Sacco - Milano

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome……Anna Maria ……

Cognome…… Ierardi ……

Qualifica……Dirigente Medico I livello…….

Ente di appartenenza…ASST Santi Paolo e Carlo, Presidio San Paolo……

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……NO……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……NO……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ……NO……

  ……

  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…NO…….Numero di azioni:……NO……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ……NO……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ……NO……

  ……

  ……

  …….

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

……NO……

……..

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede…….....Data…11/08/2019…..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome DAVIDE IMBERTI

Cognome

Qualifica DIRETTORE MED. INTERNA

Ente di appartenenza ASL / Osp. PIACENZA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  RICHI SANKYO (TIROCINIO)
  SANOFI (TIROCINIO)
  BAYER (TIROCINIO)

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  BOHRINGER SANOFI
  BAYER DAICHI SANKYO
  BMS PFIZER

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....27/4/20

LC Benetta

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Roberto

Cognome LABIANCA

Qualifica Direttore DIPO (Dipartimento Provinciale di Bologna)

Ente di appartenenza ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  /

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  /

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  Advisory Boards (Merck / Roche / Lilly / Servier)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 13/5/2019 Data Rebranca

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome……...…Mario..……..……

Cognome……Mandalà……

Qualifica……Responsabile Unità Melanoma…….

Ente di appartenenza……ASST Papa Giovanni XXIII……

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……NO……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……NO……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  ……BMS, Novartis, Roche, MSD, Pierre Fabre……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:……Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ……NO……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ……NO……

  ……

  ……

  ……

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

……NO……

……

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data……11.09.2019……..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome……IRIS

Cognome……PARRINI

Qualifica…CARDIOLOGO

Ente di appartenenza OSPEDALE MAURIZIANO DI TORINO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ……

  ……

  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ……

  ……

  ……

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

……

……..

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede……  …… Data 12.09.2019

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARIA CRISTINA

Cognome PETRELLA

Qualifica ONCOLOGIA MEDICA

Ente di appartenenza CARECCI AZIENDA OSPEDALIERA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NO

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  NO

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

NO

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede [signature] Data 25/11/2015

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....
  .....
  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....
  .....
  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....
  .....
  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....
  .....
  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....
  .....
  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....
  .....
  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....
  .....
  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....
  .....
  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....
  .....
  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. Data...07/01/2020..

Associazione Italiana di Oncologia Medica

Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

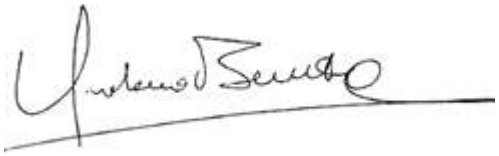
Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);

- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Dott. Giordano Beretta
Presidente AIOM

Associazione Italiana Oncologia Medica - Via E. Nöe, 23 – 20133 Milano
Tel. 02/70630279 Fax 02/2360018 Sito Internet: **www.aiom.it**
E-mail Segreteria: **aiom.segretario@aiom.it**